Aus der II. Gynäkologischen Klinik der Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. *Otto Eisenreich*) und aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität München (Vorstand: Geh. Rat Prof. Dr. *Walter Straub*)

Sexualhormone und Darmtätigkeit unter besonderer Berücksichtigung der Schwangerschaftsdarmatonie

---

Habilitationsschrift

Eingereicht zur Erlangung der Würde eines

Dr. med. habil.

in der

Medizinischen Fakultät der Universität München

von

Georg Tsutsulopulos
Domokos (Griechenland)

Dezember 1938

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus „Archiv für Gynäkologie“, 168. Band, 3. Heft
Verlag von Julius Springer, Berlin.

Meiner Mutter

zum Gedächtnis

Trotz vielfach aufgestellter Vermutungen, daß die Sexualhormone einen Einfluß auf die Peristaltik und den Tonus der glatten Muskulatur des Darmes und Ureters haben, sind zum Beweis dafür für den Harnleiter nur zwei sich widersprechende experimentelle Arbeiten am isolierten Harnleiter *(Zanne, Schmitz)* und für den Darm gar keine gemacht worden.

Wir stellten uns die Aufgabe, diese These an Tieren zu studieren, und benützten dafür hauptsächlich Kaninchen als Versuchstiere, und zwar im akuten Versuch vorwiegend männliche und in den sonstigen Versuchen ausschließlich weibliche geschlechtsreife Tiere.

Verschiedene Autoren haben experimentell festgestellt, daß die Geschlechtshormone eine spezifische Wirkung auf die Funktion des Genitaltraktes haben und diese in Verbindung mit der Hypophyse und anderen inkretorischen Drüsen sowie dem vegetativen Nervensystem regulatorisch beeinflussen. Von anderer Seite aber wurde auch eine unspezifische Wirkung auf andere Systeme nachgewiesen; so üben sie z. B. auf den Stoffwechsel durch Veränderung der Drüsenkorrelation eine indirekte Wirkung aus, die sich wahrscheinlich über das vegetative Nervensystem auswirkt *(H. Rupp* und *V. Roth)*. Nach *Laqueur, Kochmann* u. a. soll das gereinigte Follikelhormon, kastrierten Ratten oder Frauen eingespritzt, den Stoffwechsel fördern. Stärkere Veränderungen kommen bekanntlich u. a. in der Schwangerschaft vor, in welcher, wie wir wissen, die Sexualhormone in Überfluß vorkommen und sicherlich diese Stoffwechselveränderungen in gewissem Grade verursachen[1] und außerdem die glatte Muskulatur des Genitale beeinflussen. Auf die übrige glatte Muskulatur sollen die Geschlechtshormone nach der Meinung verschiedener namhafter Autoren ebenfalls einen maßgebenden Einfluß haben.

[1] *Effkemann* und *Borgard* haben eine Steigerung des Grundumsatzes in der Schwangerschaft als Folge einer Mehrleistung aller innersekretorischen Drüsen bewiesen.

Wenn auch *Mengert*, der bei keinem Tier eine Schwangerschafts-Ureterdilatation fand, der Ansicht ist, daß diese beim Menschen weitgehend auf den aufrechten Gang und die damit geschaffenen Druckverhältnisse zurückzuführen ist, so macht *Stoeckel* darauf aufmerksam, daß vielleicht auch Schwankungen in der sympathisch-parasympathischen Innervation während der Gestation bei der Entstehung der Ureteratonie eine Rolle spielen, und außerdem behauptet er, daß in der Schwangerschaft nur der primär durch schwangerschaftstoxische oder inkretorische Stoffe atonisch gemachte Ureter durch mechanische Faktoren zur Dilatation gebracht werden könne[1].

Ähnliche sich gegenseitig widersprechende Ansichten herrschen auch über die Bedeutung der Sexualhormone für die Darmperistaltik.

Nach *J. Novak* werden viele Funktionsstörungen des Darmes, deren Abhängigkeit vom Genitale durch die klinische Beobachtung erwiesen wird, durch eine pathologisch-hormonale Tätigkeit der Keimdrüse hervorgerufen.

Die häufigsten Darmstörungen, die in der Schwangerschaft vorkommen, sind die Obstipation[2] und die Atonie.

Die Hauptschuld für beide trägt nach *Kehrer* die hochgradige, auf verschiedene Weise zu erklärende Blutüberfüllung im ganzen Becken- und Splanchnicusgebiet.

Während der Schwangerschaft, vom 4. Monat ab, werden die Bauchorgane, zuerst der Mastdarm, dann der Dickdarm, der Magen- und Dünndarm, das Netz usw. durch den wachsenden graviden Uterus verdrängt. Dabei haben die Dünndarmschlingen am ehesten die Möglichkeit, vor dem hochschwangeren Uterus auszuweichen. Zweifellos hat die Schwanschaft einen Einfluß auf die Darmtätigkeit. Es ist naheliegend, die Atonie des Darmes in Zusammenhang zu bringen mit den Verdrängungen und Einengungen durch den graviden Uterus, d. h. also mechanische Behinderungen dafür anzunehmen, und in einer Reihe von Fällen spielen

[1] Unsere über längere Zeit mit den Sexualhormonen am ausgeschnittenen Harnleiter des Schweines und des Kaninchens ausgeführten Versuche waren nicht zufriedenstellend, genau so wie die am ausgeschnittenen Darm des Kaninchens und Meerschweinchens (s. u.). Ebenso unzureichend sind auch die röntgenologischen Studien am Ureter von vorbehandelten Kaninchen ausgefallen, was unseres Erachtens hauptsächlich an der sehr schwierigen Darstellung des Kaninchenharnleiters lag. Im akuten Versuch (am lebenden Tier) konnten wir leider die Wirkung der Geschlechtshormone nicht studieren, da bisher keine der *Straub*schen Methode am Darm in situ ebenbürtige Untersuchungsmethode bekannt ist.

Unsere diesbezüglichen Ergebnisse werden in einer anderen Arbeit veröffentlicht.

[2] Wir unterscheiden bekanntlich zwei Formen von Obstipation, die atonische und die spastische Form; die zweite entsteht nach *A. Schmidt* aus der ersten durch unvernünftige Diätfehler und unzweckmäßige Verordnung von Abführmitteln, die durch Reizung zu Innervationsstörungen und damit zur Entwicklung der spastischen Form führen.

Die Röntgenologen unterscheiden eine hypo- und eine hyperkinetische Form.

sicherlich mechanische Momente eine Rolle für die Entstehung und den Verlauf gewisser Abdominalerkrankungen. Allein die Darmfunktion wird infolge Raumbeengung und Kompression durch Myome wenig beeinträchtigt; die beweglichen Intestina weichen dem wachsenden Myom ebenso aus wie dem graviden Uterus, und es ist erstaunlich, wie weitgehend das Colon pelvinum und Rectum sich den engen Raumverhältnissen im kleinen Becken anpassen können — natürlich wenn keine Verwachsungen bestehen —, ohne daß es zur Stuhlverhaltung kommt *(Albrecht)*.

Es kann also keine Frage sein, daß bei den in der Schwangerschaft zu beobachteten Darmstörungen auch humorale und neurale Einflüsse eine bedeutsame Rolle spielen. Es gibt Frauen, die vor Eintritt der Gravidität nie an Verstopfung gelitten haben; mit dem Ausbleiben der Regel stellt sich eine solche ein, und zwar häufig, bevor man von einer nennenswerten Vergrößerung des Uterus, also von einer mechanisch bedingten Kompression des Mastdarmes sprechen kann *(Seitz)*. Solche Fälle beobachteten wir auch in unserer poliklinischen Sprechstunde.

Die Obstipation in der Schwangerschaft ist meist atonischer Natur, zweifellos beruhend auf einem verminderten Tonus des pelvinen Teils des Parasympathicus (N. pelvicus). In diesem Sinne spricht auch die Erfahrung, daß in der Schwangerschaft auffallend leicht, bei nur relativ geringer mechanischer Behinderung, Ileus auftritt *(Seitz)*. Freilich kommt auch Obstipation spastischer Form vor, aber sie ist sehr selten *(Seitz)*. Sehr selten sind auch Diarrhöen in der Schwangerschaft; sie haben mit der Schwangerschaft nichts zu tun, sind, sofern Dyspepsien nicht vorhanden sind, der Ausdruck einer gesteigerten nervösen Erregbarkeit, wie schon ihr anfallsweises Auftreten zeigt *(E. Kehrer)*.

Daß diese Störungen der Darmfunktion auch in gewissem Grade durch die Einwirkung der Sexualhormone bedingt sind, zeigen auch die Störungen der Darmtätigkeit außerhalb der Schwangerschaft. Es ist klinisch bekannt, daß bei vielen Frauen kurz oder während der Menstruation die Darmtätigkeit gestört ist. Nach *Krieger* leiden 30% der menstruierenden Frauen an Verstopfung, und nach *Schickele* haben 30% Neigung zu Durchfällen und 50% zu Obstipation. Die Ursache dieser veränderten Motilität ist offenbar in einer menotoxischen Störung des vegetativen Nervensystems zu suchen, welche sich je nach der individuellen Einstellung entweder in einer Verstärkung oder Abschwächung des Vagustonus oder des Splanchnicustonus äußert *(J. Novak)*. *Maryan Frankes* und *Stolpers* fanden während der Menstruation eine stärkere Ansprechbarkeit des Vagus. Natürlich ist dieser Einfluß der Menstruation deutlicher am kranken Darm als beim gesunden. Eine schon bestehende Obstipation oder Diarrhöe verschlimmert sich während der Menstruation.

Somit ergibt sich eine Abhängigkeit der Darmfunktion von der Eierstocktätigkeit. Angesichts dieser Tatsache ist zu erwarten, daß das Aus-

löschen der Funktion des Ovariums im Klimakterium von Veränderungen der Innervation des Darmes gefolgt wird. Wir begegnen auch in der Klimax sehr häufig einer hartnäckigen Obstipation, welche auch bei Frauen auftritt, die vorher einen ganz geregelten Stuhlgang hatten. Sonstige Beschwerden fehlen dabei *(G. Singer)*. Der klimakterische Meteorismus, der oft in Perioden auftritt *(J. Wiesel)* ist offenbar eine Folge des Überwiegens des Splanchnicus- über den Vagustonus. Häufig hat man es allerdings mit einer Verschlechterung einer schon bestandenen Obstipation bei Frauen mit asthenisch-ptotischem Körperbau zu tun.

Selten sind in der Klimax Diarrhöen, welche dann meist Dünndarmdiarrhöen sind; bemerkenswert ist, daß ihr Auftreten mit psychischen Erregungen zusammentrifft und daß sie nie mit Schmerzen verbunden sind, sondern fast immer mit deutlichen Gefühlen der Darmbewegung *(J. Wiesel)*.

Andererseits werden ausschließlich mechanische (*Luchs, Halter* und *Simon* u. a.) oder schwangerschaftstoxische Momente oder beides *(Malfatti, Linzenmeier* und Mitarbeiter) für die Entstehung der Motilitätsstörungen des Darmes in der Schwangerschaft und im Wochenbett angenommen.

Im Wochenbett und besonders im Frühwochenbett finden wir häufig einen auffallenden Meteorismus, zu dessen Entstehung natürlich die plötzliche Entleerung des Uterus und die Schlaffheit der Bauchdecken sowie die ungewohnte Bettruhe und oft eine schmerzhafte Dammwunde nach der Entbindung sehr wesentlich beiträgt. Aber sicherlich spielt eine veränderte Innervation des Darmes, eine veränderte Erregbarkeit des Nervus pelvicus durch die unter der Geburt und im Frühwochenbett gebildeten abnormen Stoffwechselprodukte usw. eine Rolle. Zu berücksichtigen ist hier auch die rasche Ausscheidung des bis zur Geburt reichlich kreisenden Follikelhormons. Denn daß nicht nur mechanische Verhältnisse die Ursache dieser Störungen sind, beweist die Tatsache, daß die Paralyse des Darmes auch bei straffer Umwicklung des Leibes häufig nicht ausbleibt *(Seitz)*.

Wie dem auch sei, ist eine hormonale Beeinflussung der Darmtätigkeit anzunehmen. Tierexperimentell ist weder die Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons noch die des Follikelhormons, des Prolans und des Corpus-luteum Hormons studiert worden. Über die Inkretwirkung anderer Drüsen ist folgendes bekannt: *Fetter* und *Carlson* haben bei ihren experimentellen Untersuchungen eine Beschleunigung der Magen-Darmbewegungen nach Schilddrüsenzufuhr festgestellt. Nach chronischer Schilddrüsenzufuhr sind die Hungermagenbewegungen verstärkt (*Kratinoff* und Mitarbeiter). Es ist auch bekannt, daß Obstipation zu den wesentlichen Symptomen der Hypothyreose und Diarrhöen zu denen der *Basedow*schen Krankheit gehören. Darauf weisen unter anderen *Gutzeit, Brown, Friedenwald* und *Morrison, Uermössy* und *Lucacssgejedin* u. a. hin.

Die Untersuchungen von *Magnus* u. a. machen es wahrscheinlich, daß das in der Darmschleimhaut sich bildende Gewebshormon, das Cholin, die Darmperistaltik anregt, weswegen es auch Darmhormon genannt wurde. Aber die letzten Untersuchungen von *Kahlson* führten den Beweis, daß das Cholin kein Auslöser der Darmperistaltik im eigentlichen Sinne ist; die Tatsache aber, daß Cholinverluste im Darm durch sofortige Neubildung ersetzt werden, macht es wahrscheinlich, daß das Cholin eine physiologische Notwendigkeit für die Darmtätigkeit darstellt *(Kahlson)*.

Am überlebenden Darm des Kaninchens tritt nach Insulinzusatz Tonusabnahme und Schwächerwerden der Pendelbewegungen ein *(Trendelenburg)*. Insulin soll nach amerikanischen Autoren die Bewegungen des Magendarmkanals anregen. Sein Antagonist, das Adrenalin, dagegen hemmt. Bemerkenswert ist, daß sehr kleine Dosen von Adrenalin die Peristaltik des ausgeschnittenen Darmes anregen *(Trendelenburg)*; durch orale Verabreichung von minimalen Mengen von Adrenalin treten schmerzhafte Krämpfe auf.

Bei der *Addison*schen Krankheit treten bekanntlich Diarrhöen auf, die sich durch Cortin und Kochsalz bessern. Es steht allerdings noch nicht fest, ob diese Darmstörungen auf den Ausfall der Cortinwirkung oder auf die allgemeine Intoxikation zurückzuführen sind. Die Hypophyse hat bekanntlich einen besonderen Einfluß auf die Darmtätigkeit, und zwar wurde bisher eine solche des Hypophysenvorderlappens auf dem Wege über die Schilddrüse vermutet, da bei seiner Insuffizienz eine hartnäckige Obstipation vorkommt; experimentelle Arbeiten darüber existieren nicht.

Weitgehend ist die Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes auf die Darmperistaltik erforscht worden. Die Hinterlappenauszüge beeinflussen vornehmlich die autonom innervierten Organe. Die Art der Beeinflussung ist unabhängig von der Natur der autonomen Innervation *(Trendelenburg)*. Der Hypophysenhinterlappenextrakt hat außer einer blutdrucksteigernden, diuresehemmenden und uteruserregenden Wirkung auch einen erregenden Einfluß auf die glatte Muskulatur des Darmes und der Blase. In der letzten Zeit ist die Spaltung des Hypophysenhinterlappenhormons in zwei verschieden wirksame Bestandteile gelungen: in die uteruserregende Komponente, das Oxytocin (Orasthin), das die vasopressorische, wasserregulierende und tonus- sowie peristaltikerregende Wirkung auf die übrige glatte Muskulatur (Darm, Blase) nicht besitzt, welche dem anderen Bestandteil des Hypophysenhinterlappenhormons, dem Vasopressin (Tonephin) zugesprochen wird. Es ist erwähnenswert, daß diese Trennung noch keine vollständige ist, aber die Fraktionierung der essigsauren Drüsenextrakte hat doch Präparate ergeben, bei denen die eine oder die andere Wirkung überwiegen soll (*Kamm* und Mitarbeiter). Angeblich soll die uteruswirksame Komponente

höchstens 1—2% des blutdrucksteigernden Bestandteils des Hypophysenhinterlappenextraktes enthalten.

Über die Wirkung anderer innersekretorischer Drüsen ist nichts Sicheres bekannt.

Auf Grund der oben beschriebenen Tatsachen könnte man annehmen, daß die erwähnten Drüsen durch die Veränderung, die ihre Tätigkeit während der Gravidität erfährt, eine maßgebende Rolle für die Entstehung der Schwangerschaftsstörungen der Darmmotilität spielen. Wir wissen, daß während der Schwangerschaft die Schilddrüse eine Hypertrophie und Hyperplasie in etwa $^3/_4$ der Fälle mit einer vermehrten Kolloidbildung aufweist (*Seitz, Engelhorn, Anselmino* und *Hoffmann* u. a.), daß die Nebennierenrinde, weniger das Nebennierenmark, wie auch die Pankreasinseln *(Seitz)* ebenfalls eine Hypertrophie zeigen und daß der Hypophysenvorderlappen eine Vergrößerung erfährt. Danach muß man durch die veränderte Funktion dieser Drüsen, die, wie erwähnt, einen Einfluß auf die Darmtätigkeit haben, eine veränderte Motilität des Darmes annehmen. Wir wissen aber auch, daß diese Drüsen in Wechselbeziehung mit den Sexualdrüsen durch deren Inkrete usw. stehen. Außerdem machen die klinischen Erfahrungen, wie wir oben erwähnten, eine gewisse Abhängigkeit der Darmtätigkeit von den Sexualhormonen sehr wahrscheinlich; eine tierexperimentelle Bestätigung dieser Annahme fehlte bisher. Es ist uns gelungen, wie unten berichtet wird, einen sicheren Beweis dafür zu erbringen. Bei unseren experimentellen Studien haben wir folgendes vorausgesetzt:

1. Genau so wie beim Uterus vermuteten wir, daß die Sexualhormone nicht direkt peristaltikerregend oder hemmend wirken, sondern am Darm pharmakolisch eine Zustandsänderung herbeiführen in der Weise, daß der Darm für erregende Wirkstoffe besser oder schlechter angreifbar wird.

2. Sollte eine direkte Wirkung der Geschlechtshormone am Darm geprüft werden, so müßte ihre Wirksamkeit durch akutes Heranbringen an den unter physiologischen Bedingungen stehenden Darm, also eines normalen gesunden Tieres, durch intravenöse oder wenigstens intramuskuläre Injektion untersucht werden.

3. Sollte aber eine Änderung der physiologischen Verhältnisse am Darm durch diese Hormone geprüft werden, so müßten die Sexualhormone über längere Zeit dem sonst gesunden normalen Tier zugeführt werden und nach einer gewissen Zeit diese Zustandsänderung mittels eines peristaltikerregenden Wirkstoffes kontrolliert werden.

4. Daß wir entsprechend den großen Mengen von Geschlechtshormonen, die während der Schwangerschaft im Blut kreisen, mit großen Dosen operieren mußten. Dabei benützten wir, um sicher zu gehen, teilweise sehr große Dosen; es kam bei den meisten unserer Versuche nicht darauf an, die niedrigste noch wirksame Dosis festzustellen, sondern eine

eindeutige Wirkung zu erzielen. Wir waren uns bewußt, daß die teilweise angewandten hohen Dosen im Leben nie vorkommen, es war uns aber auch bekannt, daß die Art der Reaktion der einzelnen Abschnitte des Verdauungsrohres bei den einzelnen Wirbeltierklassen eine zum Teil verschiedene ist und daß die verschiedenen Tierarten auf den gleichen Wirkstoff recht verschieden reagieren können.

Versuchsschema.

Wir gingen bei unseren Versuchen folgendermaßen vor:

1. Wir injizierten je 3 normalen geschlechtsreifen weiblichen Kaninchen täglich bestimmte Mengen von Östradiol, Progesteron, Prolan, Präloban C.

2. Wir injizierten die gleichen Hormone je 3 kastrierten geschlechtsreifen weiblichen Kaninchen, und zwar beginnend 8 Tage nach der Kastration.

3. Wir injizierten diese Hormone graviden Tieren. Aber die Ergebnisse bei dieser Serie waren nicht immer klar und einwandfrei, weswegen wir sie nur teilweise anführen können.

4. Nach 7 und 13 Wochen kontrollierten wir am Röntgenschirm, wie unten ausführlicher beschrieben wird, die Reaktion des Dickdarmes der wie oben vorbehandelten Tiere mit einer an normalen Tieren bestimmten, niedrigsten noch wirksamen Dosis von Orasthin, worauf das Tier getötet und seziert wurde. In unseren Sektionsberichten berücksichtigen wir hauptsächlich den Befund am Urogenital- und Intestinaltrakt. Nach der Sektion führten wir Darmversuche nach der *Trendelenburg*schen Methode aus, die aber nicht gut verwertbar waren (s. auch Tabelle 1).

Methodik.

Die röntgenologischen Untersuchungen am Dünndarm gestalteten sich sehr schwierig und waren nicht einwandfrei, da die Passage des Bariumbreies (20—50 ccm) vom Magen in den Darmkanal kolossal variierte (zwischen $< 1^1/_2$ und 16 Stunden), wodurch die Untersuchung eines bestimmten Darmabschnittes sehr erschwert wurde und die Bilder sehr verwischt waren, trotzdem wir ursprünglich eine Zeit von $^1/_{20}$—$^1/_{30}$ Sek. bei den Aufnahmen anwandten, denn immer war im Darm alter Inhalt trotz der oft über 30stündigen Hungerperiode der Versuchstiere vorhanden. *Jakobj* fand bei Kaninchen auch nach einer 8tägigen Hungerperiode Inhalt im Darm. Diese Mißerfolge veranlaßten uns, unsere Röntgenstudien nur am Enddarm auszuführen.

Methodik der Röntgenaufnahmen. Das Tier lag mit dem Rücken auf einem Holzbrett — KV mx 42—45, MA 30, F. F.-Abstand 80 cm, Zeit 0,2—0,3 Sek. Die optimale Menge von Bariumbrei, die den Enddarm füllte und nicht stark dehnte, war 20 ccm. Mit dieser Menge sind alle unsere röntgenologischen Untersuchungen ausgeführt worden. Um ein Abfließen des Bariumbreies zu verhindern, haben wir jedesmal den Anus des Versuchstieres mit den Fingern leicht komprimiert. Die Ergebnisse dieser röntgenologischen Untersuchungen werden unten einzeln angeführt.

Da unsere Röntgenbefunde sich auf einen momentanen Beobachtungszustand beziehen, haben wir diese Resultate durch andere Untersuchungsmethoden überprüft, die uns eine längere Beobachtung der Einwirkung der obenerwähnten Substanzen (Follikelhormon, Corpusluteum-Hormon, Prolan, Präloban C) ermöglichten.

Dazu wandten wir die *Trendelenburg*sche und die *Straub*sche Methode an.

Tabelle 1.

Tier Nr.	Normal	Kastr.	Behandlung mit	Röntgenaufnahme	Sektion	Darmversuche[1]	Bemerkung
C	ja	—	keine	vor u. nach i.v. Injekt. Hypophysin		-	
4 u. 5	ja	—	keine	vor u. nach i.v. Injekt. v. Orasthin		-	
99	—	ja	keine	desgl.			
63	trächtig		jeden 2. Tag Östradiol 1000 RE	nach 8 Tg.	nach 9 Tg.	—	Feten †
76	ja	—		—	„ 14 „	-	an Pneumonie †
72	ja	—	Östradiol tgl. 3000 RE subc.	nach 49 Tg.	„ 50 „	ja	
73	ja	—		„ 89 „	„ 90 „	ja	
96	—	ja		„ 49 „	„ 50 „	ja	
95	—	ja		„ 89 „	„ 90 „	ja	
97	—	ja				—	Nach 3 Tg. †
81	trächtig		tgl. 1 mg Progesteron	nach 12 Tg. „ 33 „	nach 33 Tg.	-	Feten †
77	ja	—	Progesteron tgl. $^1/_2$ mg in öliger Lösung	„ 49 „	„ 50 „	ja	
74	ja	—		„ 89 „	„ 90 „	ja	
75	ja	—		—	„ 93 „	ja	
94	—	ja		nach 49 Tg.	„ 50 „	ja	
92	—	ja		„ 89 „	„ 90 „	ja	
93	—	ja		—	„ 93 „	ja	
60	ja	—	tgl. Prolan 60 RE	nach 21 Tg.	„ 22 „	ja	
82	ja	—	Prolan tgl. 30 RE subc.	„ 49 „	„ 50 „	ja	
78	ja	—		„ 89 „	„ 90 „	ja	
79	ja	—		—	„ 93 „	ja	
90	—	ja_0		nach 49 Tg.	„ 50 „	ja	
89	—	ja		„ 90 „	„ 91 „	ja	
88	—	ja		—	„ 93 „	ja	
a	trächtig		tgl. Präloban C	-	—	-	†
71	ja	—	Präloban C tg. 6 RfE subc.	nach 49 Tg.	nach 50 Tg.	ja	
69	ja	—		„ 90 „	„ 91 „	ja	
70	ja	—			„ 93 „	ja	
85	—	ja		—	—	—	†
84	—	ja		nach 49 Tg.	nach 50 Tg.	ja	
86	—	ja		„ 90 „	„ 91 „	ja	
67	ja	—	tgl. Grav.-Urin (10 ccm)		—	-	†
87	—	ja	tgl. Grav.-Urin (5 ccm)	nach 21 Tg.	nach 22 Tg.	-	
b	trächtig		Prolan	—	—	—	†
d	trächtig		Prolan + Progesteron	—	—	—	†
e	—	ja	Prolan + Progesteron + Präloban C	ja		-	

[1] Nach der *Trendelenburg*schen Methode.

Methodik nach Trendelenburg und nach Straub. Mit der ersten studiert man die Darmbewegungen am isolierten überlebenden Darm, mit der zweiten am Darm in situ. Die Physiologie der Darmbewegungen wollen wir übergehen, da sie von anderen Autoren eingehend studiert worden ist, obwohl bis jetzt noch keine Einigkeit über die Einteilung derselben herrscht; wir unterscheiden in unseren Versuchen (mit *Trendelenburg* u. a.) Pendelbewegungen, Tonusschwankungen und peristaltische Bewegungen[1].

Zuerst benutzten wir die Methode von *Trendelenburg*[2], und zwar an mit Östradiol, Progesteron, Prolan und Präloban vorbehandelten Kaninchen und Meerschweinchen.

Da aber die Ergebnisse mit der *Trendelenburg*schen Methode nicht befriedigend waren, setzten wir unsere Experimente mit der spezifischen *Straub*schen Methode, am Darm in situ, fort.

Diese Methode wurde bisher an Meerschweinchen (*Straub-Viaud, Straub-Schild, Straub-Leo* u. a.) und an Katzen *(Straub-Triendl)* studiert.

[1] Die peristaltische Bewegung ist eine rhythmische, die Darmwand entlang laufende ringförmige Zusammenziehung der Längs- und Ringmuskulatur, der eine ringförmige Erschlaffung vorauseilt, also im Wesen eine rhythmische Schwankung des Tonus des Darmes. Pendelbewegungen sind kleine peristaltische Bewegungen.

[2] Dem durch Genickschlag getöteten Kaninchen oder Meerschweinchen (*Trendelenburg* narkotisierte das Tier und entnahm in Narkose mehrmals Darmstücke zum Versuch) wird — nach einer Hungerperiode von 12—18 Stunden — ein Stück des mittleren Dünndarmes (6—10 cm lang) oder des Enddarmes (6—9 cm lang) entnommen. Dieses Darmstück wird in ein mittels eines Heizregulators auf 38° C erwärmtes und mit Luft durchspültes Bad von Tyrodelösung (8,0 g NaCl + 10,0 g $NaHCO_3$ + 2,0 g KCl + 1,0 g $MgCl_2$ + 0,5 g NaH_2PO_2, Aquae dest. ad 1000,0 ccm, und wenn alles gelöst ist + 2,0 g $CaCl_2$) gebracht, nachdem es nach Möglichkeit von seinem Inhalt befreit wird, wobei jede Zerrung und Abkühlung vermieden werden muß.

Im Tyrodebade (wir benützten in unseren Versuchen 100—120 ccm) hängt der Darm senkrecht, und zwar so, daß das zugebundene orale Ende des Darmstückes mittels eines dünnen Seidenfadens mit einem Schreibhebel in Verbindung steht und das anale Ende auf einem Glasrohr angebunden mittels einer Schlauchleitung mit einer Tyrodelösung enthaltenden Flasche kommuniziert, welche durch eine Schraubvorrichtung gehoben und gesenkt werden kann. Dabei muß beachtet werden, daß keine Luftblasen diese Flüssigkeitskontinuität unterbrechen, da diese sehr störend wirken können.

Auf diese Weise ist es möglich auf die Längs- und Ringsmuskulatur des Darmes, einen Dehnungsreiz auszuüben, der die Peristaltik auslösen kann, und zwar geschieht die Reizung der Längsmuskulatur durch geringe Belastung des entgegengesetzten Schreibhebelarmes und der Ringmuskulatur durch Heben der Flasche. Befinden sich die Flüssigkeitsspiegel im Bad und in der Flasche in einer horizontalen Ebene, so ist der auf dem Darminneren lastende Druck gleich Null. Durch weiteres Heben der Flasche wird auf die Ringmuskulatur des Darmes ein Dehnungsreiz ausgeübt.

[Weitere Einzelheiten über die Methode s. bei *Trendelenburg), P.:* Arch. f. exper. Path. **81**, 55 (1917).]

An Kaninchen wurde die Methode zum ersten Male von uns angewandt, und wie aus unseren Ergebnissen hervorgeht, führt sie zu brauchbaren Ergebnissen.

Das Kaninchen kommt auf den durch einen Heizregulator auf 42° C vorgewärmten, mit Zellstoff gepolsterten Operationstisch. Zur Narkose wurde die intravenöse Injektion von 0,75 g/kg einer 50%igen Urethanlösung verwendet, die am besten frisch zubereitet und sehr langsam injiziert wird. Der Injektion kann

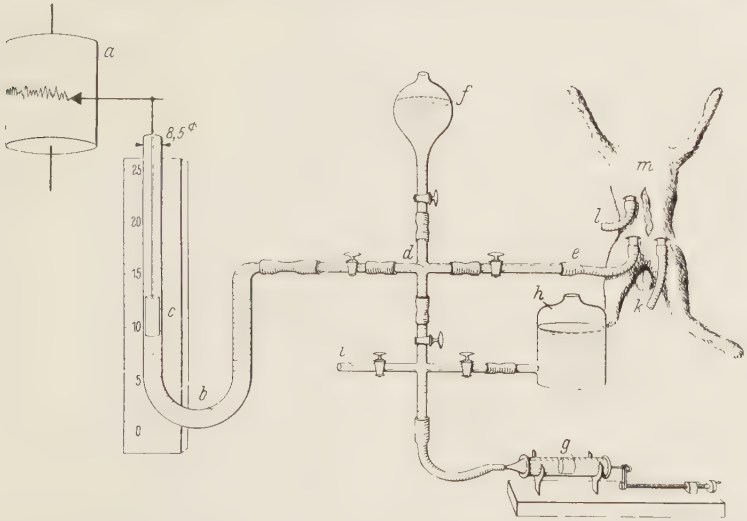


Abb. 1. Registriervorrichtung der Darmbewegungen nach *Straub* (schematisch). *a* Trommel, *b* Manometer mit Schwimmer (*c*), der mittels einer Fahne die Darmbewegungen auf der Trommel registriert; *d* Schlauchvorrichtung, die das Manometer mit der Darmkanüle (*e*) verbindet und außerdem mit einem Behälter (*f*) und einer besonderen, befestigten 10 ccm Spritze (*g*) (deren Stempel durch eine Mikrometerschraube vorwärts geschoben und zur Regulierung des auf das Darminnere auszuübenden Druckes dient; in unseren Versuchen entsprechen 4 Umdrehungen 1,85 cm Druck) kommuniziert. *l* Abflußrohr, *m* Versuchstier, *h* Flasche, Tyrodelösung enthaltend, *i* Verbindung der Spritze mit einer zweiten Registriervorrichtung und Darmkanüle *k*. Das Rohrsystem ist mit Tyrodelösung gefüllt; die Flüssigkeitskontinuität darf nicht von Luftblasen unterbrochen werden, da diese sich sehr störend in der Registrierung auswirken.

man sofort die Operation anschließen. Bei dieser Narkose haben wir bisher während der Operation des Tieres keine Zugabe von Äther gebraucht. Dem Kaninchen wird mindestens 12 Stunden vor dem Versuch das Futter weggenommen.

Operation. Da wir gleichzeitig mit Dünn- und Enddarm arbeiteten, war ein Bauchschnitt von 12—14 cm Länge notwendig. Die sichtbaren Darmschlingen wurden mit einer mit warmer Tyrodelösung durchtränkten Kompresse bedeckt. Dann machten wir noch drei kleine Einschnitte an den Bauchdecken, und zwar einen rechts seitlich zur Einführung eines „Abflußrohres" (s. u.) und zwei oberhalb der Symphyse zur Einführung der Kanülen, die beim Versuch das Darminnere mit der Registrierapparatur in Verbindung setzten. Anschließend nahmen wir vom mittleren Jejunum, wo nach *Leo* die größte peristaltische Aktivität herrscht, ein etwa 10 cm langes, gut mit Blutgefäßen versorgtes Darmstück, dessen orales Ende wir vom übrigen Darm, in den das „Abflußrohr" eingeführt wurde, nach Zubinden abtrennten, damit es keine Blutstauungen gibt, die störend auf die Peristaltik wirken können. In das anale Ende wurde das mit der Registrierapparatur kommunizierende Glasrohr eingebunden und dieser Teil vom ebenfalls unterbundenen

übrigen Darm abgetrennt. Ähnlich gingen wir beim Enddarm vor. Nach der Operation werden die Darmstücke ohne Knickung in die Bauchhöhle so gelagert, daß sie von einer anderen Darmschlinge bedeckt sind. Die Bauchwunde wird mit Hautklammern verschlossen und mit einer (mit warmer Tyrodelösung durchtränkten) Kompresse bedeckt. Anschließend werden die Darmstücke durch die eingeführten Kanülen mit 39° C warmer Tyrodelösung durchgespült, um etwaigen Darminhalt zu entfernen, das Tier warm zugedeckt (Kaninchen sind thermolabil), wonach $1^1/_2$—2 Stunden bis zum Beginn des eigentlichen Versuches abgewartet wird (s. Schema der Registriervorrichtung, Abb. 1). Die so präparierten Darmstücke sind für mindestens 8 Stunden versuchstüchtig, wenn bei und nach der Operation kein grober Fehler gemacht wird; es muß besonders darauf geachtet werden:

1. Daß die Stücke nicht zu klein sind, denn solche geben keine normale Peristaltik (*Bayliss-Starling*sches Darmgesetz[1]).

2. Daß schnell operiert wird, damit vor allem keine Abkühlung des Darmes eintritt, was man am Auftreten von wilder Peristaltik beim Operieren merkt; solche Darmstücke reagieren schlecht. Der Abkühlung des Darmes kann noch dadurch vorgebeugt werden, daß man das Operationsfeld mit warmen (mit Tyrodelösung durchtränkten) Kompressen größtenteils abdeckt, ferner daß jede Zerrung bei der Operation möglichst vermieden wird.

3. Daß nach der Operation für genügende Wärmezufuhr gesorgt wird. (Der Operationstisch wird auf 42° C eingestellt — eine Überhitzung darf nicht eintreten — und die warmen Kompressen auf der Operationswunde werden durch eine brennende elektrische Birne warm gehalten.) Die Temperatur des Tiers (rectal) darf 39,2° C nicht überschreiten.

4. Daß die Hungerperiode des Tieres vor dem Versuch nicht sehr lang ist; der Darm darf nicht vollkommen leer sein, da dieser Moment die Motilität des Darmes außerordentlich zu hemmen vermag *(Jakobj)*. (Weitere Einzelheiten s. bei *Straub-Viaud* und *Straub-Leo*[2].)

Wir haben bei der *Straub*schen Methode, speziell für Kaninchen, folgende Modifikation vorgenommen: Da im oral vom Versuchsstück gelegenen Abschnitt des Dünndarmes nach dessen Unterbindung der durch die Peristaltik analwärts getriebene Inhalt während der langen Versuchsdauer gleich oberhalb der Ligatur sich staut und wahrscheinlich reflektorisch Störungen der Peristaltik des im Versuch befindlichen Darmstückes verursacht, dachten wir an eine Weiterleitung dieses Inhaltes durch ein Glasrohr in den anal vom Versuchsstück gelegenen Dünndarmabschnitt oder eine Ableitung direkt nach außen: es ist erstaunlich, wieviel (oft über 100 ccm) während der 8—10stündigen Versuchsdauer nach außen abfließt.

In unseren Versuchen wandten wir außerdem das gleichzeitige Registrieren von Dünn- und Dickdarm an (mit Ausnahme der Orasthinversuche); der Vorteil dieses gleichzeitigen Registrierens liegt hauptsächlich darin, daß die Einwirkung chemischer Wirkstoffe auf zwei Darmabschnitte am gleichen Tier parallel studiert werden kann.

Es ist offensichtlich, daß das Studium der Darmbewegungen nach der spezifischen *Straub*schen Methode am Darm in situ viel besser die

[1] Örtliche Reize des Darmes (in unserem Fall die Ligaturen) erzeugen Erregung oberhalb und Erschlaffung unterhalb der gereizten Stelle.

[2] *Straub-Viaud* u. *Straub-Leo:* Arch. f. exper. Path. **169**, H. 1, 1, 18.

physiologischen Verhältnisse zeigt, denn der ausgeschnittene isolierte Darm wird nicht nur seines unmittelbaren Zusammenhanges mit den anderen Organen, sondern auch seiner äußeren physiologischen Bedingungen und Ernährungsmöglichkeit beraubt, während bei der *Straub*schen Methode die physiologischen, humoralen und nervösen Verhältnisse für die normale Darmtätigkeit erhalten bleiben. Das konnten wir auch in unseren Versuchen feststellen (s. u.).

Versuche.

1. Orasthin (Oxytocin oder a-Hypophamin).

Wir erwähnten oben, daß wir zuerst Tiere über längere Zeit mit Sexualhormonen vorbehandelten, um eine Zustandsänderung an den physiologischen Verhältnissen des Darmes herbeizuführen und dann die Reaktion

Abb. 2. Links Normalaufnahme des Enddarmes des Kaninchens. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Hypophysin Versteifung des Enddarmes.

der Darmmuskulatur auf die intravenöse Injektion eines Peristaltik anregenden Wirkstoffes zu untersuchen. Wir wissen, daß das Hypophysenhinterlappenhormon den Tonus und die Beweglichkeit der Darmmuskeln erhöht. Bei unseren Vorversuchen am normalen geschlechtsreifen weiblichen Kaninchen ergab die intravenöse Injektion von verschieden großen Dosen Hypophysin eine Erregung am mit 20 ccm Bariumbrei gefüllten Enddarm. Allein die Ergebnisse am Röntgenschirm waren nicht einheitlich; große Dosen (3 VE) wirkten sehr stark, mit Versteifung des Enddarmes (s. Abb. 2). Es war uns aber nicht gut möglich, die Grenzdosis für Hypophysin herauszubekommen.

Aus den Untersuchungen verschiedener Autoren wissen wir, daß der darmwirksame Bestandteil des Hypophysins nur das Vasopressin sein soll, die uteruswirksame Komponente, das Oxytocin, dagegen nicht; *Elmer Plaszek* und *Sheps* fanden am Hund in situ und am isolierten Darm eine hemmende Wirkung des Oxytocins auf die Peristaltik und eine sogar neutralisierende Wirkung des Vasopressineffektes. Vielleicht beruht die Uneinheitlichkeit unserer Ergebnisse mit Hypophysin auf einem gewissen Antagonismus der zwei Komponenten des Hypophysenhinterlappenhormons.

Gruber und *Robinson* fanden, daß sowohl das Oxytocin wie auch das Vasopressin am Kaninchen zuerst die Peristaltik hemmen und den Tonus herabsetzen und erst dann eine anregende Wirkung auf den Darm haben, welche aber die Autoren nicht mit Sicherheit als Peristaltik deuten konnten. *J. H. Gaddum* fand, daß Oxytocin auch in höheren Dosen am Darm des Kaninchens unwirksam ist. Oxytocin soll auch nach *E. Winter* am Dünndarm unwirksam sein. *Holzbach, Kottlors* und *Irion* behaupten auch, daß nach der Trennung des Oxytocins vom Vasopressin im Oxytocin (Orasthin) nur die uteruswirksame Komponente vorhanden sein müsse. Allein die Beobachtungen von *Schröder* und *Kuhlmann* am Menschen lassen annehmen, daß das Orasthin einen röntgenologisch nachweisbaren Einfluß auf den menschlichen Dickdarm hat, der sich nach subcutaner Injektion von 2 ccm Orasthin (VE = ?) entleert. Dabei zeigte der Dünndarm normalen Tonus und Weite. Man könnte diese Beeinflussung des Dickdarmes auf eine reflektorische Wirkung zurückführen. Die Innervationsverhältnisse hauptsächlich des Dickdarmes, sind ganz ähnlich denen des Uterus.

Die gleiche parasympathische (Nerv. pelvicus) und sympathische (N. splanchnicus) Innervation besteht sowohl für Uterus als auch für Dickdarm, obwohl bekantlich die Uterusmuskulatur durch den Sympathicus und die Darmmuskulatur durch den Parasympathicus erregt wird. Daß eine reflektorische Beeinflussung möglich ist, zeigt die Tatsache der Auslösung von Wehen durch Abführmittel. Es ist bekannt, daß die Benützung von auf den Dickdarm drastisch wirkenden Mitteln oft zum Abortus führt. *Meyer* und *Gottlieb* führen diese Wirkung der Laxantien auf den Uterus auf eine reflektorische Beeinflussung der den Dickdarm und den Uterus gleichzeitig versorgenden Nerven zurück. *E. Kehrer* hat nachgewiesen, daß auch die Füllung des Magens und der verschiedenen Darmabschnitte einen Einfluß auf die Uterusbewegungen hat. Man könnte auf diese Weise auch eine reflektorische Beeinflussung des Darmes durch uteruserregende Wirkstoffe wie das Orasthin annehmen, obwohl in unseren „akuten" Versuchen an männlichen Tieren sich eine direkte Wirkung des Orasthins auf den Darm nicht ausschließen läßt.

Die zahlreichen Widersprüche veranlaßten uns, die Wirkung des Orasthins am Darm weiblicher Kaninchen auszuprobieren. Die intravenöse

Injektion von Orasthin ergab am Röntgenschirm bei wiederholten Versuchen eine ständig zunehmende Tonussteigerung der Darmmuskulatur. Diese ist auch ersichtlich aus Abb. 3.

Am kastrierten weiblichen Kaninchen war die Wirkung der gleichen Dosis Orasthin nicht deutlich. Am mit Gravidenharn 21 Tage lang (täglich 5 ccm subcutan) behandelten weiblichen kastrierten Kaninchen

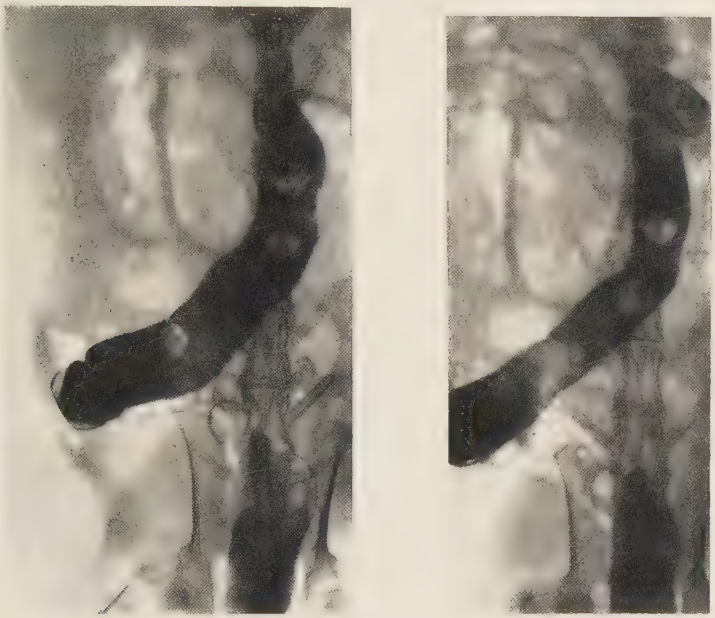


Abb. 3. Links Normalaufnahme des Enddarmes des Kaninchens. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin deutliche Tonuszunahme am Enddarm zu sehen.

war auf intravenöse Injektion von Orasthin keine Wirkung zu sehen, wie auch in Abb. 4 ersichtlich ist[1].

Bei unseren röntgenologischen Studien des Darmtonus mit vorbehandelten Kaninchen sind wir weiter so vorgegangen, daß wir zuerst am normalen Tier die niedrigste Dosis Orasthin feststellten, die imstande war, Tonussteigerung und Kontraktionen am mit 20 ccm Bariumbrei gefüllten Enddarm auszulösen und dann diese Dosis den vorbehandelten Tieren injizierten und kontrollierten, ob sie auch bei diesen wirksam war. Die Menge Orasthin, die am normalen Tier (Gewicht 2,5—3 kg), intravenös injiziert, notwendig war, betrug 1,8 VE = 0,6 ccm (1,0 ccm = 3 VE). Da dem Orasthin eine Wirkung auf die Darmmuskulatur nicht zuerkannt

[1] Nach *Siegert* sind die Extrakte des Hypophysenhinterlappens der Kastraten weniger wirksam als diejenigen von Normaltieren. Daraus schließt er, daß die Sekretion des Hinterlappenhormons vom Ovarium aus reguliert wird, und zwar über die vegetativen Zentren des Zwischenhirns.

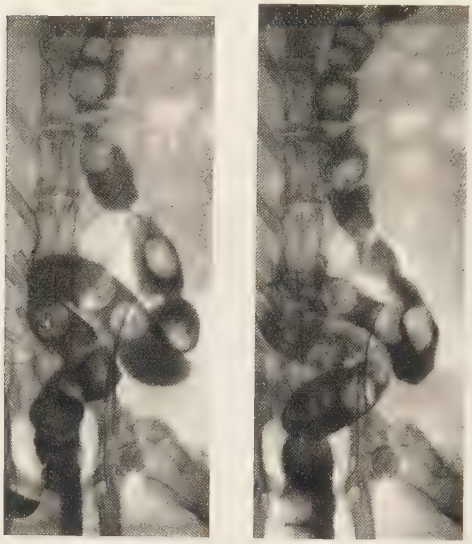


Abb. 4. Links: Normalaufnahme des Enddarmes eines 21 Tage lang mit 5 ccm täglich Schwangerenurin (M.X.) behandelten Kaninchens. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin keine Wirkung.

wird (obwohl, wie erwähnt, *Schröder* und *Kuhlmann* auf Grund ihrer Beobachtungen am Menschen eine erregende Wirkung des Oxytocins auf die Muskulatur lediglich des Dick-, aber nicht des Dünndarmes wahrscheinlich machen), was im Gegensatz zu unseren Ergebnissen am Röntgenschirm steht, haben wir auch Versuche sowohl am isolierten Darm als auch am Darm in situ vorgenommen.

Am ausgeschnittenen Darm (Methode *Trendelenburg*) waren große Dosen Orasthin notwendig (in etwa 100 ccm Tyrodelösung), um beim Dünndarm (bei bestehender Peristaltik) eine deutliche und

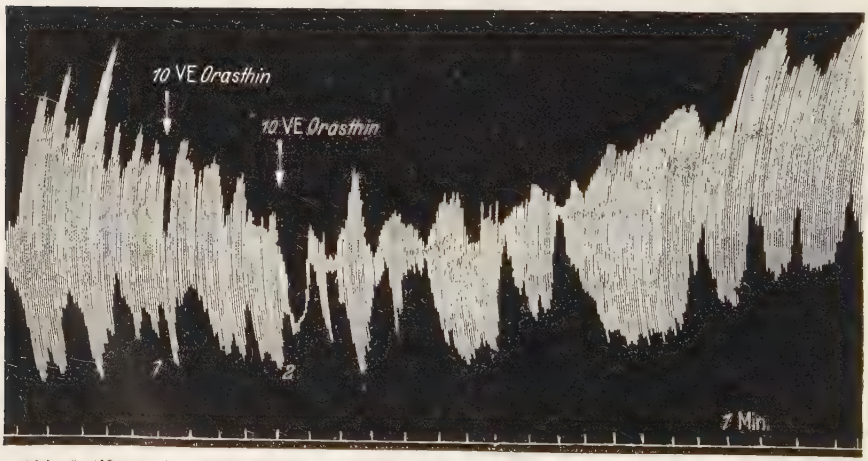
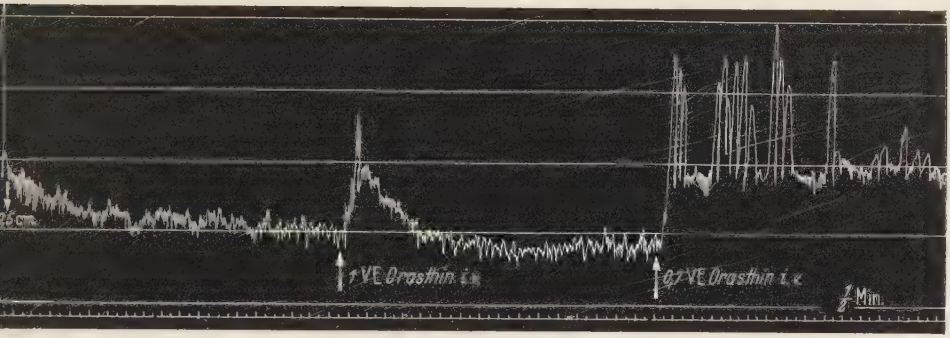


Abb. 5 (Kurve 1). Peristaltik des Kaninchendünndarmes nach der *Trendelenburg*schen Methode (die nachfolgenden Kurven sind alle nach der *Straub*schen Methode aufgenommen). Bei 1 wurden 10 VE Orasthin (in 100 ccm Tyrodelösung) gegeben, keine deutliche Wirkung. Bei 2 nochmals 10 VE Orasthin, worauf eine deutliche Tonussteigerung folgt. Zeit: 1 Intervall = 1 Min.

anhaltende Tonussteigerung hervorzurufen (s. auch Abb. 5, Kurve 1), während am Darm in situ viel kleinere Dosen (s. u.) genügten, um den

gleichen Effekt auszulösen[1]. Diese Tatsache zeigt den Unterschied der zwei Methoden.

Aus der Abb. 6 (Kurven 2 und 3) geht hervor, daß die niedrigste Dosis Orasthin, die notwendig war, am Dünndarm eines 2—2,3 kg schweren, in Urethannarkose befindlichen Kaninchens (*Straub*sche



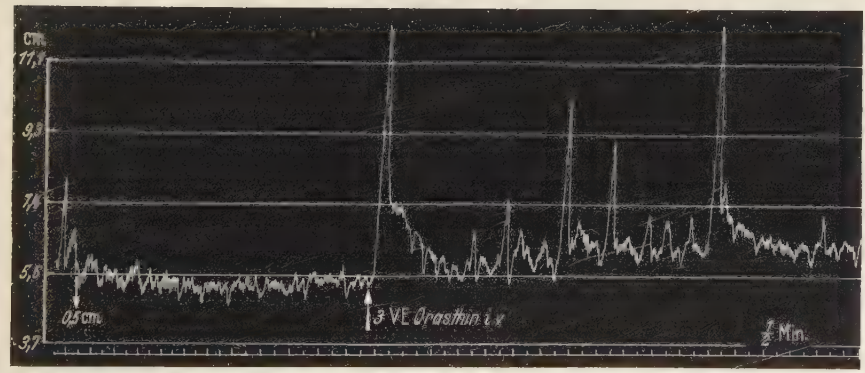


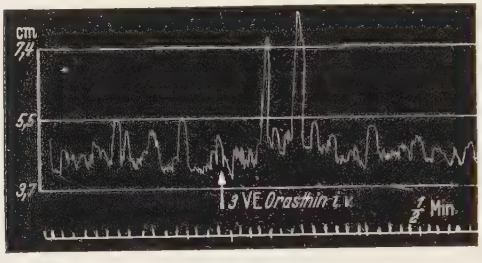
Abb. 6. Oben (Kurve 2) Kaninchendünndarm unter der Reizschwelle: Nach intravenöser Injektion von 1 VE Orasthin (Oxytocin) Tonussteigerung und Peristaltik. 15 Min. später folgt der intravenösen Injektion von 0,7 VE Orasthin eine sehr deutliche und anhaltende Tonussteigerung und gehäufte Peristaltik. Zeit 1 Intervall = $^1/_2$ Min. Die Zahlen links auf der Kurvenabbildung geben bei allen Kurven den auf das Darminnere lastenden Druck in Zentimeter Wasser an. Die Entfernung der Querstreifen voneinander entspricht einem Druckunterschied von 1,85 cm Wasser oder 4 Umdrehungen der Spritze = 1 ccm. Unten (Kurve 3) Kaninchendünndarm unter der Reizschwelle. Nach intravenöser Injektion von 3 VE Orasthin sehr deutliche und anhaltende Tonussteigerung sowie gehäufte Peristaltik. Zeit wie bei Kurve 2.

Methode), intravenös injiziert, peristaltische Bewegungen und Tonussteigerung von längerer Dauer auszulösen, 0.7 VE betrug (15 Min. vorher wurde allerdings durch 1 VE Orasthin i.v. 1mal Peristaltik und Tonussteigerung von kurzer Dauer ausgelöst). Auf alle Fälle ist 1 VE Orasthin,

[1] Am Kaninchen beträgt die Gesamtblutmenge durchschnittlich 5,5% des Körpergewichtes, somit die eines über 2 kg schweren Tieres über 100 ccm. Die Blutmenge im Darmgebiet beträgt 6,5% der Gesamtblutmenge.

intravenös injiziert, imstande, am unter der Reizschwelle liegenden Dünndarm eines 2—2,3 kg schweren Kaninchens Peristaltik und Tonussteigerung auszulösen.

Aus der Abb. 7 (Kurven 4 und 5) geht hervor, daß die niedrigste intravenös injiziert, noch wirksame Dosis Orasthin, die am Enddarm des in Urethannarkose befindlichen 2,1 kg schweren Kaninchens peristaltische Bewegungen und Tonussteigerung hervorzurufen vermag, 3 VE beträgt. Geringe Tonussteigerung war schon bei einer Dosis von 2 VE Orasthin erkennbar. Nach intravenöser Injektion von 4 VE Orasthin war die Wirkung sehr deutlich, fast maximal, und sehr anhaltend; nach Injektion von 10 VE war die Wirkung in unseren Versuchen nicht viel stärker. Am nichtnarkotisierten 2,5—3 kg schweren Kaninchen betrug die niedrigste Dosis Orasthin, wie obenerwähnt, 1,8 VE. Daß beim narkotisierten Tier höhere Dosen als beim nichtnarkotisierten notwendig waren, um eine Reaktion am Enddarm auszulösen, spricht dafür, daß die Narkose einen Einfluß auf die Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons besitzt.



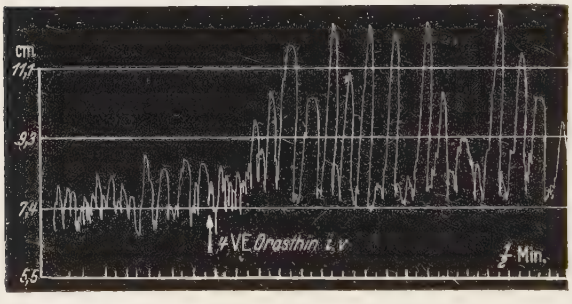


Abb. 7. Oben (Kurve 4) Kaninchenenddarm. Nach intravenöser Injektion von 3 VE Orasthin (Oxytocin) Tonussteigerung und Peristaltik von kurzer Dauer. Zeit: 1 Intervall = $^1/_2$ Min. Unten (Kurve 5) Kaninchenenddarm. Nach intravenöser Injektion von 4 VE Orasthin lang anhaltende Tonussteigerung und gehäufte Peristaltik. Zeit wie bei Kurve 4.

Trendelenburg ist der Ansicht, daß die Stärke der Wirkungen der Hinterlappenextrakte in ausgesprochener Abhängigkeit von der Narkose steht.

Die unseren Ergebnissen widersprechenden Resultate der anderen Autoren beruhen wahrscheinlich größtenteils auf methodischen Fehlern ihrer Untersuchungen. Wir haben bereits auf den Unterschied zwischen der *Trendelenburg*schen und der *Straub*schen Untersuchungsmethode in dieser Richtung hingewiesen. Außerdem ist die Art der Zufuhr des Hypophysenhinterlappenhormons zu berücksichtigen; die wirksamen Stoffe des Hinterlappens werden im Dünndarm zerstört, oder sie passieren die Leber nicht unzersetzt; nach peroraler Darreichung üben sie keine

Wirkung aus *(Trendelenburg)*. Intralumbal zugeführt wirken sie stärker als intravenös; intravenös den Blutdruck steigernde Dosen sind nach subcutaner oder intramuskulärer Injektion von ganz unbedeutender Wirkung (*Leimdörfer*, *Janssen* u. a.). Daran mag das Refraktärwerden der Blutgefäße bei langsamem Zufluß schuld sein. Es ist eigenartig, für die Hypophysenhinterlappenextrakte eine sehr interessante und noch ungeklärte pharmakologische Eigenschaft, daß eine Art „Immunisierung" *(Trendelenburg)* vieler Organe nach der ersten wirksamen Zufuhr von Hinterlappenauszügen eintritt, und die zur Folge hat, daß eine bald darauf stattfindende zweite Einwirkung einen stark abgeschwächten oder gar keinen Effekt mehr äußert. Dieses beobachteten wir auch beim Prolan (s. u.). Diese „Immunisierung" ist sehr flüchtig und beruht nicht auf der Bildung von Antikörpern *(Dale)*.

Schlußfolgerung. Orasthin (Oxytocin) wirkt nicht nur spezifisch auf den Uterusmuskel, sondern auch auf die Muskulatur sowohl des Dick- als auch des Dünndarmes, bei welcher es Tonussteigerung und peristaltische Bewegungen auszulösen vermag.

Inwieweit allerdings diese Ergebnisse am Kaninchendarm sich auf den Menschen (Frau) übertragen lassen, läßt sich heute noch nicht beurteilen. Die Dosen, die am Kaninchen nötig waren, um eine Reaktion auszulösen, kommen, auf den Menschen umgerechnet, im klinischen Betrieb nicht in Anwendung. Es muß aber betont werden — da das Orasthin ein wichtiges Mittel in der Geburtshilfe darstellt — daß es nicht vollkommen indifferent ist, und es soll bei intravenöser Injektion langsam eingespritzt werden. U. a. fand *Nevinny* eine zwar geringe, aber sehr deutliche Blutdrucksteigerung nach intravenöser Injektion von Orasthin. *Schiferli* warnt vor der intravenösen Injektion des Orasthins, dessen Wirkung und Bedeutung er in der klinischen Anwendung voll anerkennt, gestützt hauptsächlich auf eine Mitteilung von *H. Küstner*, der bei einer bisher im präeklamptischen Stadium sich befindenden Kreißenden nach intravenöser Injektion von Orasthin einen eklamptischen Anfall auftreten sah. Diese vereinzelten unangenehmen Zwischenfälle dürfen aber nicht vor der intravenösen Injektion, die uns sehr oft hervorragende Dienste geleistet hat, abschrecken. In unserer Klinik überschreiten wir bei der intravenösen Verabreichung des Orasthins nie die Dosis von 3 VE und haben bisher keine unangenehmen Nebenwirkungen beobachten können.

2. Östradiol (Follikelhormon).

Bekannt ist der Einfluß des Follikelhormons auf verschiedene innersekretorische Drüsen. So hemmt z. B. das Follikelhormon die Ausbildung der Thymusdrüse junger Tiere. Auf die sekretorische Tätigkeit der Schilddrüse soll das Follikelhormon auch einen Einfluß haben. Am eingehendsten ist die hemmende Wirkung des Follikelhormons auf die Sekretion des Hyphophysenvorderlappens erforscht worden . . . . .

Auf die glatte Muskulatur soll das Follikelhormon eine Wirkung ausüben, und zwar führen *Murray* und *Steinkamm* die Blasendilatation bei langdauernder Follikelhormonbehandlung auf eine indirekte Hormonwirkung über andere inkretorische Drüsen zurück, indem *Burrows* an eine neuromuskuläre Störung der Blasenregulation durch das Follikelhormon glaubt. Diese Wirkung des Follikelhormons auf den Schließmuskel der Blase wurde auch klinisch bei Blaseninkontinenz verwertet

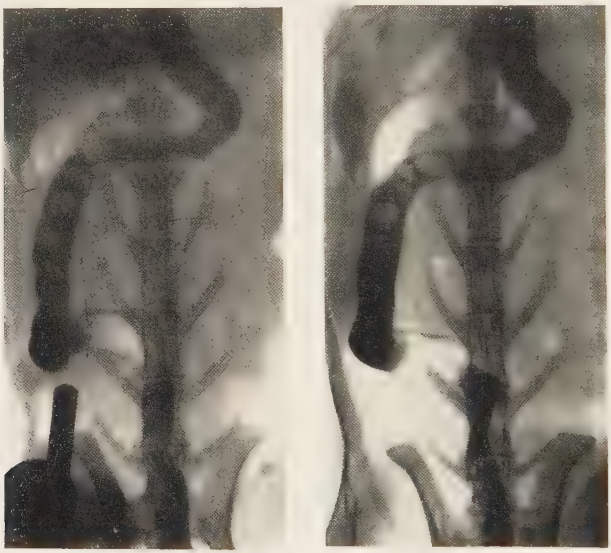


Abb. 8. Links Enddarm eines mit Östradiol 49 Tage lang (täglich 3000 RE) behandelten weiblichen Kaninchens = deutliche Tonuszunahme (spastischer Zustand) des Enddarmes. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin keine nennenswerte Reaktion am Enddarm sichtbar.

und führte nach *Hoffmann* zum Erfolg, der nach ihm auf eine neurohormonal bedingte Tonussteigerung der Blasenmuskulatur zurückgeführt werden kann. Er konnte auch nach Follikelhormonbehandlung Gewebsveränderungen der Harnblase von Mäusen im Sinne einer Verdickung und Funktionssteigerung der Muscularisschicht beobachten. Diese Beobachtungen konnten wir auch in unseren Versuchen bestätigen. Über die Wirkung von Follikelhormon auf die glatte Muskulatur des Darmes sind bisher keine Arbeiten erschienen.

Wir sind bei unseren Versuchen folgendermaßen vorgegangen (s. auch Tabelle 1). Wir injizierten über längere Zeit je 3 normalen und kastrierten weiblichen geschlechtsreifen Kaninchen täglich 3000 RE Östradiol in verdünnter alkoholischer Lösung subcutan oder intramuskulär, und nach 7 und 13 Wochen kontrollierten wir die Zustandsänderung am Dickdarm durch intravenöse Injektion der niedrigsten noch wirksamen Dosis

Orasthin am Röntgenschirm. Daraufhin führten wir nach Tötung und Sektion des Tieres Darmversuche nach der *Trendelenburg*schen Methode aus. Ein trächtiges Tier bekam 4mal 2000 RE Östradiol im Laufe von 8 Tagen vor der Röntgenaufnahme. Im akuten Versuch spritzten wir intramuskulär höhere Dosen Östradiol, im absoluten Alkohol gelöst, ein und untersuchten die Wirkung nach der *Straub*schen Methode.

Im einzelnen haben die Versuche folgendes ergeben:

Normales weibliches Tier Nr. 76. Bekommt täglich 3000 RE Östradiol subcutan. Nach 14 Tagen an Pneumonie links eingegangen.

Sektionsbefund. Es fällt auf 1. die starke Hyperämie der Genitalien und des Darmes, 2. die starke Schwellung der Uterushörner.

Normales weibliches Tier Nr. 72. 2,530 kg schwer, bekommt täglich 3000 RE Östradiol subcutan. Nach 49 Tagen Röntgenaufnahme des mit 20 ccm Bariumbrei gefüllten Enddarmes vor und $^1/_2$ Min. nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 8). Am nächsten Tage Tötung des Tieres.

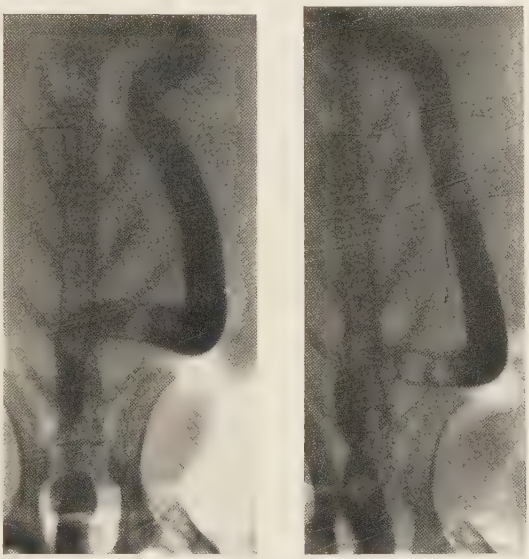


Abb. 9. Links Enddarm eines mit Östradiol (täglich 3000 RE) 89 Tage lang behandelten Kaninchens. Deutliche Tonuszunahme, die an einen spastischen Zustand grenzt. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin geringe weitere Tonuszunahme.

Sektionsbefund. Darm gut tonisiert, insbesondere der Dünndarm, leicht hyperämisch. Genitale: Uterushörner fast gestreckt, stark hyperämisch, bleistiftdick, an der Hinterfläche der proximalen Enden ischämisch, fast nekrotisch aussehend, leicht brüchig. Cervix entsprechend stark verdickt. Der abdominale Teil der langen etwa 2 cm breiten Vagina zeigt eine starke Verdickung der Wand. Der distale Teil ist ebenfalls verdickt und 1,1 cm breit. Ovarien klein. Harnblase leicht hyperämisch, etwas vergrößert, dickwandig.

Normales Tier Nr. 73. 2,540 kg schwer, bekommt ebenfalls täglich 3000 RE Östradiol subcutan. Nach 89 Tagen Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 9). Am nachfolgenden Tag Tötung des Tieres durch Nackenschlag.

Sektionsbefund. Darm mäßig voll, sehr gut tonisiert, insbesondere der Enddarm. Gut durchblutet, aber schwächer als bei Nr. 72. Genitale: Uterushörner leicht geschlängelt, bleistiftdick, rund, etwas brüchig, in ihrer ganzen Ausdehnung unter dem Peritoneum nekrotisch aussehend (Gefäßspasmen[1]). Tuben weinrot, dicker als normal, Ovarien mittelgroß. Vagina lang, am abdominalen Ende 2,3 cm breit, dickwandig. Harnblase: Sehr groß, stark blutig injiziert, etwas dickwandig. Anfertigung eines Farbenbildes.

[1] *Zondeck* führt diese „Vereiterung" auf nekrotisierende Thrombose zurück.

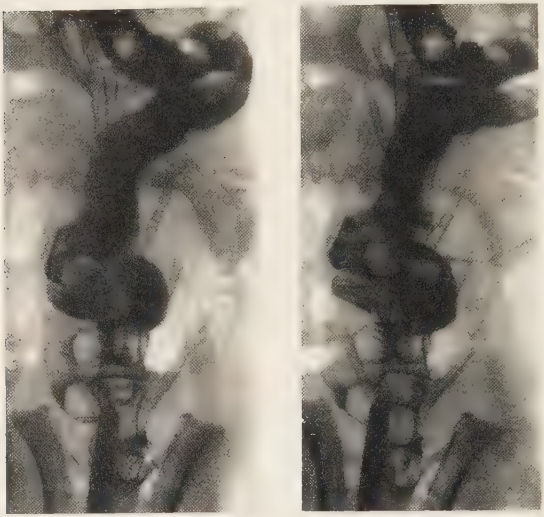


Abb. 10. Links Normalaufnahme des Enddarmes eines mit Östradiol (täglich 3000 RE) 49 Tage behandelten kastrierten weiblichen Kaninchens. Lumen des Darmes sehr eng. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin geringe Tonuszunahme.

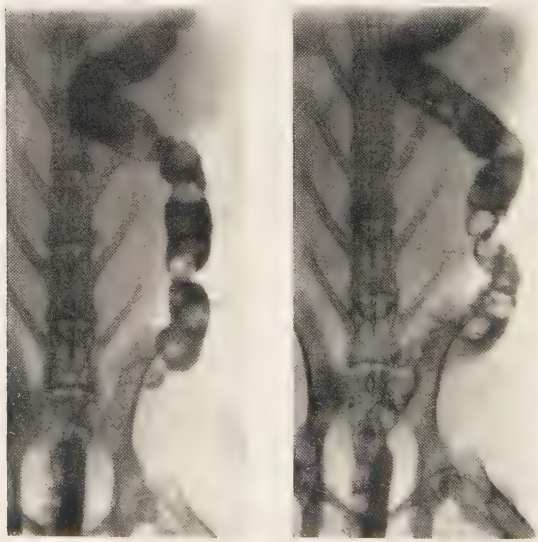


Abb. 11. Links Normalaufnahme des Enddarmes eines mit Östradiol (täglich 3000 RE) 89 Tage lang behandelten kastrierten weiblichen Kaninchens. Deutlicher Spasmus des Darmes. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin deutliche Tonuszunahme.

Kastriertes weibliches Tier Nr. 97. Bekommt täglich 3000 RE Östradiol subcutan. Nach 14 Tagen eingegangen. Keine Sektion.

Kastriertes weibliches Tier Nr. 96. 2,560 kg schwer, bekommt täglich 3000 RE Östradiol subcutan. Nach 49 Tagen Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 10). Am nächsten Tag Tötung des Tieres.

Sektionsbefund. Auffallende Hyperämie aller Bauchorgane. Darm stark tonisiert und stark hyperämisch. Genitale: Starke Erweiterung der Gefäße, hauptsächlich um die Cervix und Uterushörner, die etwas geschlängelt und bleistiftdick sind. Die Uterushörner zeigen mandelförmige ischämische, fast nekrotisch aussehende Stellen (Gefäßspasmen[1]). Cervix sehr verdickt. Vagina lang, am abdominalen Teil 2 cm, am distalen Teil 1,2 cm breit und stark verdickt. Harnblase dickwandig, stark hyperämisch, von lividroter Farbe.

Kastriertes weibliches Tier Nr. 95. 2,470 kg schwer, bekommt gleichfalls täglich 3000 ER Östradiol subcutan. Nach 89 Tagen Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 11). Am nachfolgenden Tag Tötung des Tieres. Anfertigung eines Farbenbildes.

Sektionsbefund. Darm mäßig gefüllt, gut durchblutet, aber nicht blutig injiziert wie bei Nr. 96, gut tonisiert, insbesondere der Enddarm, dessen Wand sich ver-

[1] *Zondeck* führt diese „Vereiterung" auf nekrotisierende Thrombose zurück.

dickt fühlt. Genitale: Uterushörner verdickt, brüchig, durch mehrere Flüssigkeit enthaltende kolbige Auftreibungen unregelmäßig gestaltet, nicht geschlängelt, mäßig durchblutet. Am cervicalen Teil deutlicher eitriger Zerfall an zwei etwa 2 Pfennig großen Stellen. Vagina lang, am abdominalen Teil 3,5 cm (!) breit, livid verfärbt, dickwandig. Harnblase groß, etwas dickwandig, mäßig gut durchblutet.

Trächtiges Tier Nr. 63. 19 Tage nach Belegen des Tieres Beginn mit der Behandlung mit Östradiol jeden 2. Tag 2000 RE subcutan. Nach 8 Tagen Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 12). Am nächsten Tag ist das Tier eingegangen, wahrscheinlich

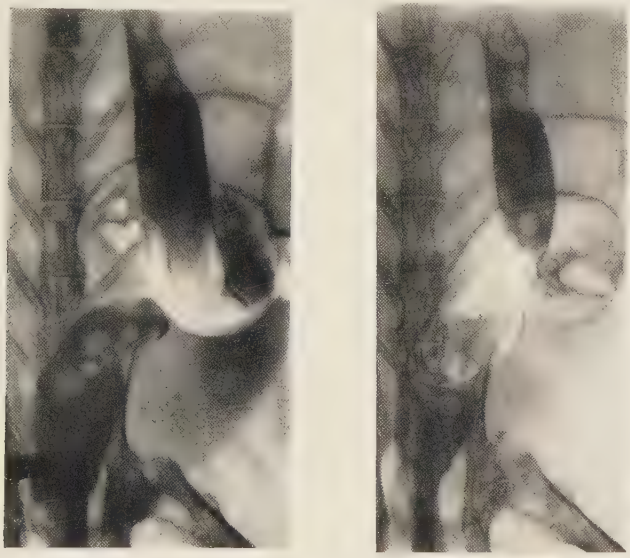


Abb. 12. Links Enddarm eines trächtigen mit Östradiol (4 × 2000 RE) behandelten Kaninchens. Darm schlaff. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin treten Kontraktionen auf. Deutliche Tonuszunahme.

an Absorptionsintoxikation der bereits abgestorbenen und in Absorption befindlichen Feten, wie die Sektion ergab.

Aus den Röntgenaufnahmen ist (außer bei dem graviden Tier! Nr. 63) eine sehr starke auffallende Tonisierung des Enddarmes ersichtlich, die uns bereits beim Einführen der elastischen Sonde zur Injektion des Bariumbreies aufgefallen ist. Der Enddarm sieht spastisch aus. Das Darmlumen ist enorm eng. Auf Orasthin geringe Tonuszunahme, da unseres Erachtens der Darm bereits so stark spastisch kontrahiert ist, daß eine weitere Kontraktion fast unmöglich ist. Beim graviden Tier Nr. 63 ist eine Wirkung des Orasthins deutlich zu sehen. Der Enddarm reagiert auf die Orasthininjektion mit einer deutlichen Tonuszunahme und Andeutung von Kontraktionen.

Die Darmversuche nach *Trendelenburg* mit Dünn- und Enddarm der vorbehandelten Tiere zeigten keine einheitlichen Resultate.

An den Sektionsbefunden fällt uns die gute Tonisierung des Darmes auf. Außerdem eine Hyperämie der Bauchorgane, die am deutlichsten

beim kastrierten Tier Nr. 96 war. Das ist insofern interessant, als bei den anderen mit den übrigen Hormonen vorbehandelten Tieren eine Hyperämie des Darmes vermißt wurde, sogar war bei den kastrierten Tieren, die mit jenen Hormonen behandelt wurden, eher eine Anämie des Darmes, wie wir sehen werden, festzustellen. Leider ist aus den farbigen Bildern, die an sich aus technischen Gründen nicht gut getroffen sind, dieser Unterschied nicht sehr deutlich. Von den Tieren Nr. 76, 72 und 96, wo die Hyperämie sehr auffallend war, machten wir leider keine farbigen Aufnahmen. Die Wiederholung der Behandlung bei einer anderen Serie von 3 Tieren für 3 Wochen lang ergab keine zufriedenstellenden Ergebnisse in dieser Richtung.

Steinach und Mitarbeiter sahen nach Zufuhr von männlichem Sexualhormon eine reiche Injektion der Gefäße an der Bauchmuskulatur, Haut, Mesenterium, Darmschlingen und Gehirn der Ratte. Die starke Durchblutung war makroskopisch an der Rotfärbung der Oberfläche der Organe und mikroskopisch an der Dilatation und Blutfülle der Arteriolen und Capillaren erkennbar. Nach diesen Autoren ist der hyperämisierende Einfluß der Sexualhormone unspezifischer Natur und erstreckt sich in verschiedenem Grade auf den Gesamtorganismus. Die Geschlechtshormone beeinflussen auf dem Wege des Gefäßnervensystems die Funktion der arteriellen und capillären Muskulatur. Dieser hyperämisierende Faktor macht es wahrscheinlich, daß das Follikelhormon einen erregenden Einfluß auf den Vagus ausübt, ob direkt oder indirekt, kann noch nicht beantwortet werden. Das stimmt mit den Erfahrungen von *Jakobj* überein, der nach Durchschneidung der Nn. splanchnici eine sofortige Hyperämie des Darmes auftreten sah. Die erregende Wirkung des Follikelhormons auf den Tonus des Darmes spricht ebenfalls für ein Überwiegen des Vagus- über den Sympathicustonus. Wir beabsichtigen, später diese Versuche zu wiederholen, da gleichsinnige Versuche anderer Autoren dieses sehr wahrscheinlich machen. *Junkmann* beobachtete eine normale Rotfärbung des Darmes kastrierter Kaninchen nach längerer Behandlung mit kleinen Dosen Progynon.

Um die Wirkung des Follikelhormons auf die Darmmuskulatur im akuten Versuch zu studieren injizierten wir das Östradiol in absolutem Alkohol gelöst. Die ölige Lösung konnte wegen der langsamen Resorption nicht angewandt werden, in verdünntem Alkohol fällt das Östradiol größtenteils wieder aus.

Nach intramuskulärer Injektion höherer Dosen von Oestradiol in alkoholischer Lösung tritt nach einer gewissen Zeit eine Tonuszunahme am Dünn- und am Dickdarm ein, die am Dünndarm zu einem spastischen Zustand führt. Aus den beigelegten Kurven (Abb. 13) ist diese Wirkung ersichtlich. Diese Kurven stammen von einem 2,1 kg schweren, in Urethannarkose befindlichen Kaninchen. In diesem Fall verabreichten wir etwa 9,5 mg Östradiol in 0,6 ccm absolutem Alkohol intramuskulär

(1 mg Östradiol = 10000 RE). Es wurden absichtlich große Mengen gegeben um eine rasche Wirkung zu erzielen.

Abb. 13, Kurven 6 und 7. Am Dünndarm trat 50 Min. nach der Injektion, nachdem die Pendelbewegungen fast verschwunden sind, eine deutliche Tonuszunahme ein, die schließlich zu einem spastischen Zustand führte. Die peristaltischen Bewegungen sind nicht größer geworden, nur die Tonuszunahme tritt sehr deutlich in den Vordergrund.

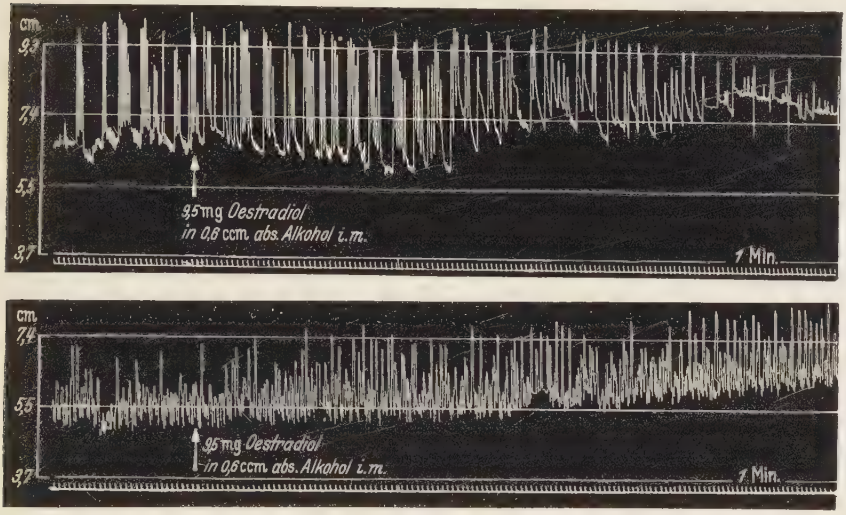


Abb. 13. Oben (Kurve 6) Kaninchendünndarm. Nach intramuskulärer Injektion von 9,5 mg Östradiol (Follikelhormon) in 0,6 ccm absolutem Alkohol allmählich eintretende Tonussteigerung, die zu einem spastischen Zustand führt. Zeit: 1 Intervall = 1 Min. Unten (Kurve 7) Kaninchenenddarm. Nach intramuskulärer Injektion von 9,5 mg Östradiol in 0,6 ccm absolutem Alkohol allmählich eintretende Tonussteigerung mit Vermehrung der peristaltischen Bewegungen. Zeit wie bei Kurve 6.

Am Enddarm tritt nach der gleichen Zeit auch eine deutliche Tonuszunahme, außerdem eine Vermehrung der großen peristaltischen Bewegungen ein.

Schlußfolgerung. Nach längerer Behandlung mit hohen (pathologischen) Dosen Follikelhormon tritt beim Kaninchen 1. eine Hyperämie der Bauchorgane und 2. eine starke Tonuszunahme des Enddarmes, die einem spastischen Zustand ähnelt, ein.

Im akuten Versuch tritt nach intramuskulärer Injektion von hohen Dosen Östradiol, in absolutem Alkohol gelöst, am Dünndarm eine Tonuszunahme, die zum Spasmus führt, am Enddarm eine deutliche Tonuszunahme und Vermehrung der peristaltischen Bewegungen ein.

3. Progesteron (Corpusluteum-Hormon).

Die Wirkung des Corpusluteum-Hormons ist hauptsächlich am graviden Uterus gut erforscht worden, obwohl seine Pharmakologie noch nicht

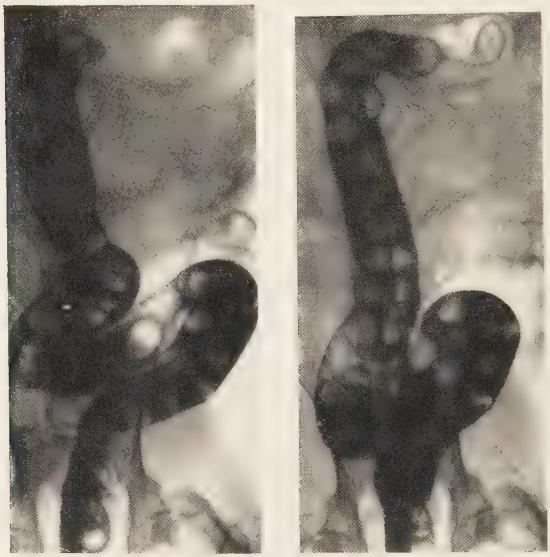


Abb. 14. Links Normalaufnahme des Enddarmes eines mit Progesteron (täglich $^1/_2$ mg) 49 Tage lang behandelten weiblichen Kaninchens. Darm schlaff. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin negative Reaktion.

Abb. 15. Links Enddarm eines mit Progesteron (täglich $^1/_2$ mg) 89 Tage lang behandelten weiblichen Kaninchens. Darm schlaff. Rechts intravenöse Injektion von 1,8 VE Orasthin. Keine deutliche Reaktion zu sehen.

restlos geklärt ist. Wir wissen, daß man am Kaninchenuterus in der Corpus luteum-Phase durch Hypophysenhinterlappenhormon eine negative Reaktion bekommt. Beruht diese Reaktion auf einer direkten Wirkung des Corpus luteum-Hormons, oder ist sie als Ausfallserscheinung des Follikelhormons zu betrachten oder ist sie vielleicht so zu erklären, daß eine gewisse Überlagerung der Follikelhormonwirkung durch die positive Corpus luteum-Hormonwirkung stattfindet? Immerhin steht fest: Das Corpus luteum-Hormon macht den Uterusmuskel für das Hinterlappenhormon unempfindlich und behütet sozusagen das Fortschreiten der Schwangerschaft. Dafür sprechen u. a. die klinische Beobachtung der guten Erfolge der Behandlung des habituellen Abortes mit Corpus luteum-Hormon.

Von der glatten Muskulatur des Darmes soll nach *H. Winkler*, der röntgenologische Studien an Frauen während der verschiedenen Phasen des menstruellen Zyklus machte, der Dickdarm während der Corpus luteum-Phase für Orasthin unempfindlich sein.

Bei unseren Versuchen mit Progesteron sind wir ähnlich vorgegangen wie bei denen mit Follikelhormon. Wir injizierten täglich $^1/_2$ mg Progesteron je 3 normalen und kastrierten weiblichen geschlechtsreifen Kaninchen und nach 7 und 13 Wochen führten wir unsere röntgenologischen Studien durch. Ein trächtiges Tier bekam 12 und 33 Tage lang täglich 1 mg vor der Röntgenaufnahme.

Im akuten Versuch injizierten wir den in Urethannarkose befindlichen Kaninchen intramuskulär höhere Dosen Progesteron, in absolutem Alkohol gelöst. Im einzelnen haben die Versuche folgendes ergeben:

Normales weibliches Tier Nr. 77. 3,040 kg schwer, bekommt täglich $^1/_2$ mg Progesteron in öliger Lösung intramuskulär. Nach 49 Tagen Röntgenaufnahme des

Abb. 16. Links Enddarm eines mit Progesteron ($^1/_2$ mg täglich) 49 Tage lang behandelten kastrierten weiblichen Kaninchens. Darm weist einige Kontraktionen auf. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin negative Reaktion.

mit 20 ccm Bariumbrei gefüllten Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 14). Am nachfolgenden Tag Tötung des Tieres.

Sektionsbefund. Darm auffallend erschlafft, schlecht durchblutet, hat leicht anämisches Aussehen. Genitale: Starke Schlängelung der etwas längeren und verdickten (4 mm) und stark dunkelweinrot gefärbten Uterushörner. Ovarien mäßig groß. Harnblase gering blutig injiziert, dickwandig.

Normales weibliches Tier Nr. 74. 2,2 kg schwer, erhält ebenfalls täglich $^1/_2$ mg Progesteron intramuskulär injiziert. Am 89. Behandlungstag Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 15). Am nächsten Tag Tötung des Tieres ($^1/_2$ Stunde vorher 2 mg Progesteron intramuskulär). Anfertigung eines Farbenbildes.

Sektionsbefund. Darm mäßig voll, nicht schlecht tonisiert und besser durchblutet als beim Tier Nr. 77. Mastdarminhalt mäßig eingedickt. Genitale: Uterushörner wenig geschlängelt, 5—6$^1/_2$ mm dick, fast weinrot, an ihren beiden Enden kolbig aufgetrieben, enthalten flüssigen Inhalt. Tuben ebenfalls gut durchblutet und erweitert. Ovarien etwas vergrößert. Harnblase gut durchblutet.

Normales weibliches Tier Nr. 75. 2,5 kg schwer, erhält gleichfalls täglich $^1/_2$ mg Progesteron intramuskulär. Keine Röntgenaufnahme. Am 90. Tag Tötung des Tieres (vor 10 Stunden 2 mg Progesteron intramuskulär).

Sektionsbefund ähnelt dem von Nr. 74.

Kastriertes weibliches Tier Nr. 94. 2,420 kg schwer, bekommt täglich $^1/_2$ mg Progesteron in öliger Lösung intramuskulär injiziert. Am 49. Tag Röntgenaufnahme des Darmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 16). Am nächsten Tag wird das Tier getötet.

Sektionsbefund. Darm stark anämisch und stark atonisch. Dickdarm gebläht. Genitale anämisch und atrophisch. Harnblase anämisch.

Kastriertes weibliches Tier Nr. 92. 2,720 kg schwer, erhält ebenfalls täglich $^1{}_2$ mg Progesteron intramuskulär. Am 89. Tag Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 17). Am nachfolgenden Tag wird das Tier durch Nackenschlag getötet (2 Stunden zuvor 2 mg Progesteron intramuskulär). Anfertigung eines Farbenbildes.

Abb. 17. Links Enddarm eines mit Progesteron (täglich $^1/_2$ mg) 89 Tage lang behandelten kastrierten weiblichen Kaninchens. Darm weist einige Kontraktionen auf. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin eher eine negative Reaktion festzustellen.

Sektionsbefund. Darm sehr voll, besonders der Dickdarm. Man gewinnt den Eindruck einer leichten Atonie, keine nennenswerten Blähungen. Durchblutung mäßig. Genitale: Uterushörner geschlängelt, mäßig durchblutet, sehen eher blaß und atrophisch aus. Dicke 2—$2^1/_2$ mm. Harnblase blaß, dünnwandig.

Kastriertes weibliches Tier Nr. 93. 2,470 kg schwer. Vorbehandlung wie bei Tier Nr. 92. Am 90. Tag Tötung des Tieres (8 Stunden zuvor 2 mg Progesteron intramuskulär). Keine Röntgenaufnahme.

Sektionsbefund. Darm mäßig durchblutet, Dickdarm leicht atonisch. Ausgedehnte Adhäsionen bedecken ein fast anämisches und atrophisches Genitale: Uterushörner blaß. Vagina normal breit, dünnwandig. Harnblase mäßig durchblutet, dünnwandig.

Trächtiges Tier Nr. 81. Am 18. Schwangerschaftstag Beginn der Behandlung mit 1 mg Progesteron täglich (intramuskulär). Am 12. Behandlungstag Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 18). Nach weiteren 21 Tagen nochmalige Röntgenaufnahme (Abb. 19) mit dem gleichen Ergebnis. Keine Sektion. (Feten †. Übertragung der Schwangerschaft?)

Aus den Röntgenaufnahmen ist klar ersichtlich, daß auf die intravenöse Injektion von Orasthin nicht nur keine positive Reaktion, sondern eher eine Erschlaffung am Enddarm der mit Progesteron vorbehandelten Kaninchen eintritt. Im Vergleich zu den vorigen Röntgenaufnahmen des Enddarmes der mit Östradiol vorbehandelten Tiere fällt das weite

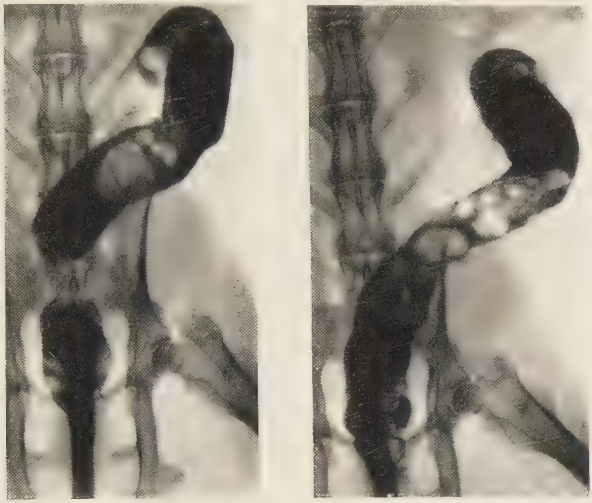


Abb. 18. Links Enddarm eines mit Progesteron (täglich 1 mg) 12 Tage lang behandelten trächtigen Kaninchens. Darm schlaff. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin ist keine Reaktion zu sehen.

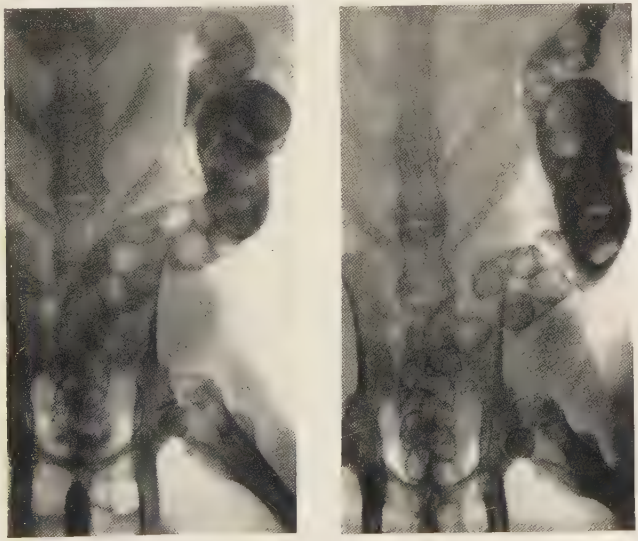


Abb. 19. Links Der gleiche Enddarm wie bei Abb. 14 nach 33tägiger Behandlung mit Progesteron. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin ist ebenfalls keine Reaktion des Enddarmes festzustellen.

Lumen des Enddarmes dieser Tiere auf, besonders der Tiere Nr. 77, 92 und 81, bei denen eine sehr deutliche Atonie des Darmes, der mit reichlichem Inhalt gefüllt ist, feststellbar ist.

Die Ergebnisse der Darmversuche nach der *Trendelenburg*schen Methode zeugen zwar meistens von einer Tonussenkung des Darmes, sind aber nicht verwertbar.

Im akuten Versuch nach der *Straub*schen Methode injizierten wir das Progesteron zuerst in öliger Lösung, aber wegen der zu langsamen Resorption kam die Wirkung auf den Darm sehr spät zum Vorschein, so daß wir kein klares Bild erhalten konnten. Zwar sahen wir nach Ablauf von 2 Stunden nach der intramuskulären Injektion 14 mg Progesteron in 5 ccm Öl eine Reizung und eine Zunahme der Frequenz der Peristaltik, aber die nachfolgende Erholung oder Ermüdung konnten wir nicht gut verwerten. Deswegen gingen wir auch so vor wie beim Östradiol; wir injizierten das Progesteron in absolutem Alkohol gelöst.

Am Dünndarm war nach der intramuskulären Injektion von höheren Dosen Progesteron, in absolutem Alkohol gelöst, zuerst eine Reizung, die von einer deutlichen Tonussenkung und Hemmung der Peristaltik gefolgt wird, festzustellen. Am Enddarm trat zwar eine Erregung ein, aber eine nachfolgende Hemmung der Peristaltik und Tonusabnahme, die erwartet wurde, war nicht deutlich festzustellen. Das ist auch ersichtlich aus den beigelegten Kurven 8 und 9.

Abb. 20, Kurve 8. Am Dünndarm tritt nach zweimaliger intramuskulärer Injektion von 5 mg Progesteron in 0,2 ccm absolutem Alkohol nach etwa 45 Min. eine geringe Reizung im Sinne eines Häufigerwerdens der peristaltischen Bewegungen bei gleichbleibendem Tonus ein. Diese Reizung wird nach etwa weiteren 60 Min. von einer allmählich eintretenden Hemmung der peristaltischen Bewegungen gefolgt. Nach weiteren 45 Min. hören die peristaltischen Bewegungen ganz auf, und auch die Pendelbewegungen werden allmählich kleiner. Auf Orasthin (10 VE i.v.) ganz geringe Reaktion.

Abb. 20, Kurve 9. Am Enddarm des gleichen 1,62 kg schweren, in Urethannarkose befindlichen Kaninchens tritt einige Minuten nach der Injektion eine Tonussteigerung ein, nach etwa 45 Min. treten große peristaltische Bewegungen auf, welche nach ungefähr 80 Min. aufhören. Darauf folgen sehr häufige Pendelbewegungen und merkwürdigerweise eine deutliche Tonussteigerung.

Wie das Progesteron (Corpus luteum-Hormon) auf den Darm wirkt, kann aus unseren Versuchen nicht gesagt werden.

Schlußfolgerung. Nach Vorbehandlung normaler und kastrierter geschlechtsreifer weiblicher Kaninchen tritt am Enddarm eine deutliche Atonie ein. Nach der intravenösen Injektion der Grenzdosis Orasthin tritt meistens eine negative Reaktion der Darmmuskulatur ein.

Im akuten Versuch ruft Corpus luteum-Hormon am Dünndarm nach anfänglicher Reizung eine Tonussenkung und Hemmung der peristaltischen sowie der Pendelbewegungen hervor. Am Enddarm war nur Tonussteigerung feststellbar.

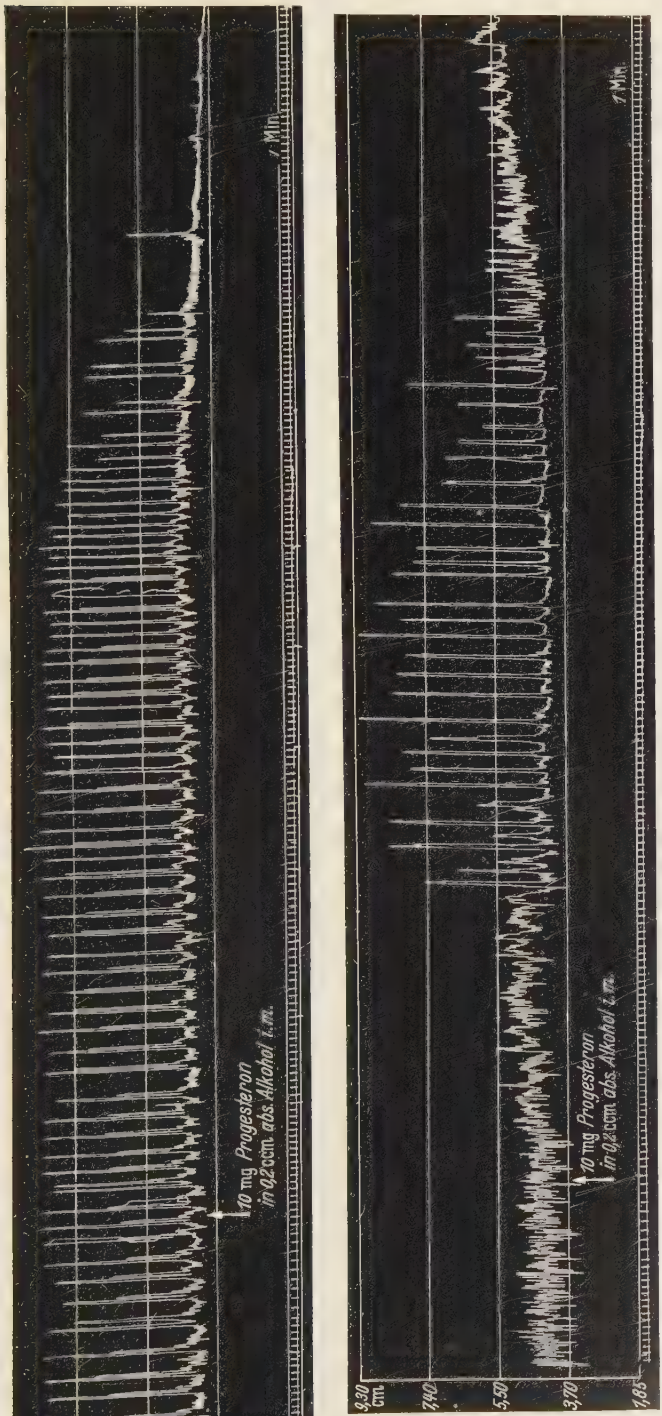


Abb. 20. Oben (Kurve 8) Kaninchendünndarm. Nach intramuskulärer Injektion von 10 mg Progesteron (Corpus luteum-Hormon) in 0,2 ccm absolutem Alkohol Hemmung der peristaltischen und Pendelbewegungen nach anfänglicher geringer Reizung. Zeit: 1 Intervall = 1 Min. Unten (Kurve 9) Kaninchenenddarm: Nach intramuskulärer Injektion von 10 mg Progesteron Tonussteigerung und peristaltische Bewegungen. Zeit wie bei Kurve 8.

5. *Prolan.*

In der nächsten Versuchsserie untersuchten wir die Wirkung des Prolans auf den Darm. Prolan kommt bekanntlich nur während der Schwangerschaft vor; im geschlechtsreifen Alter und Klimakterium kommt nur gonadotropes Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen[1]. Nach *A. von A'rvay* u. a. senkt das Prolan den Tonus des Uterusmuskels, der dadurch gegen das Hypophysenhinterlappenhormon unempfindlich wird. Die biologische Wirkung dieses aus dem Urin gewonnenen Chorionprolans ist in der letzten Zeit weitgehend geklärt worden. Bei unseren Prolanversuchen gingen wir wie folgend vor:

Abb. 21. Links Enddarm eines mit Prolan (täglich 60 RE) 21 Tage lang behandelten weiblichen Kaninchendarms weist Kontraktionen auf. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin tritt eine negative Reaktion ein.

Wir injizierten je 3 normalen und kastrierten weiblichen geschlechtsreifen Kaninchen täglich 30 RE Prolan subcutan, und nach 7 und 13 Wochen untersuchten wir die Reaktion des Enddarmes am Röntgenschirm und am ausgeschnittenen Darm. Außerdem erhielt ein normales Tier 21 Tage lang 60 RE Prolan täglich.

Im akuten Versuch wurde das Prolan in physiologischer Kochsalzlösung intravenös injiziert. Im einzelnen haben die Versuche folgendes ergeben:

Normales weibliches Tier Nr. 60. Nach 21tägiger Behandlung mit Prolan (täglich 60 RE) Röntgenaufnahme vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 21). Keine Sektion.

Normales weibliches Tier Nr. 82. 2,560 kg schwer, bekommt täglich 30 RE Prolan subcutan. Nach 49 Tagen Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 22). Am nächsten Tag Tötung des Tieres.

Sektionsbefund. Darm gering erschlafft, mäßig durchblutet. Genitale: Mäßig durchblutete, eher blaßaussehende Uterushörner, Ovarien klein, Harnblase blaß, dünnwandig.

Normales weibliches Kaninchen Nr. 78. 2,090 kg schwer, bekommt ebenfalls subcutan 30 RE Prolan täglich. Nach 89 Tagen Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 23) (vor etwa 2 Stunden 250 RE Prolan intramuskulär). Am nächsten Tag wird das Tier durch Nackenschlag getötet und ein Farbenbild angefertigt.

[1] Die Nebennierenrinde ist angeblich auch imstande, gonadotropes Hormon zu produzieren.

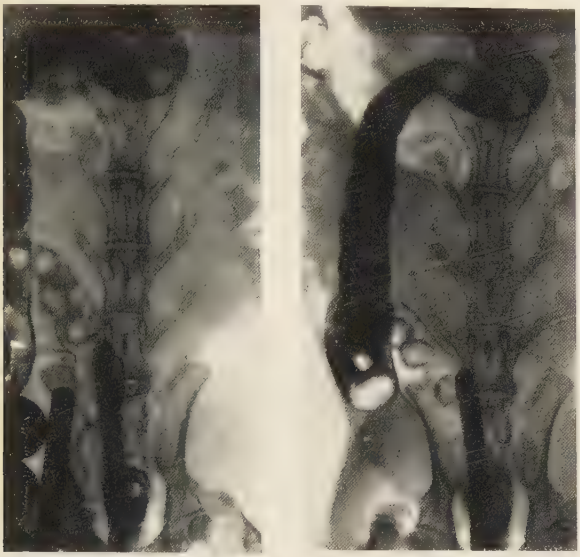


Abb. 22. Links Enddarm eines mit Prolan (täglich 30 RE) 49 Tage lang behandelten weiblichen Kaninchens. Darm weist einige Kontraktionen auf. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin ist eine negative Reaktion des Darmes festzustellen.

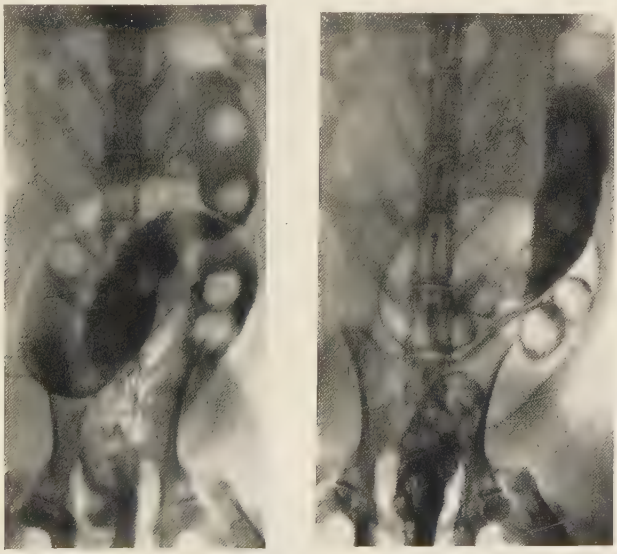


Abb. 23. Links Enddarm eines mit Prolan (täglich 30 RE) 89 Tage lang behandelten weiblichen Kaninchens. Darm schlaff. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin ist eher eine negative Reaktion zu sehen.

Sektionsbefund. Darm normal durchblutet, gering gebläht. Genitale: Uterushörner normal aussehend, geschlängelt, mäßig durchblutet. Ovarien klein. Harnblase dünnwandig.

Abb. 24. Links Enddarm eines mit Prolan (täglich 30 RE) 49 Tage lang behandelten weiblichen kastrierten Kaninchens. Darm schlaff. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin tritt geringe Tonuszunahme ein.

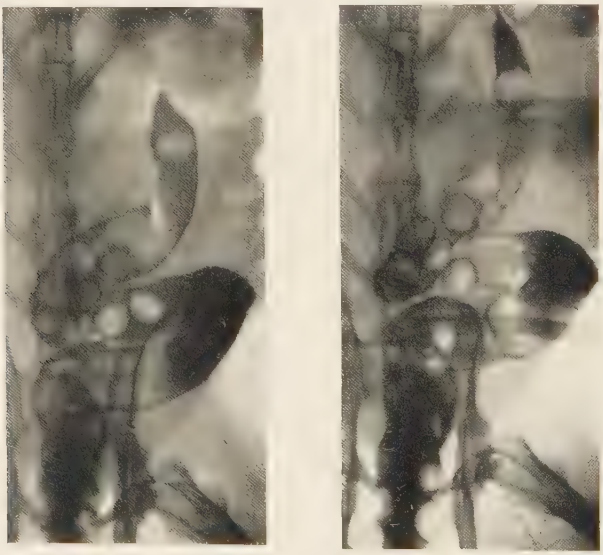


Abb. 25. Links Enddarm eines mit Prolan (täglich 30 RE) 90 Tage lang behandelten weiblichen kastrierten Kaninchens. Darm schlaff. Rechts: Nach intravenöser Injektion von 1,8 VE Orasthin geringe Tonuszunahme festzustellen.

Normales weibliches Kaninchen Nr. 79. 2,590 kg schwer. Vorbehandlung wie bei Tier Nr. 78 mit Prolan. Tötung am 93. Behandlungstag. Keine Röntgenaufnahme.

Sektionsbefund. Darm gut durchblutet, normal tonisiert. Genitale: Uterushörner gut durchblutet, gering geschlängelt, nicht dicker als normal. Vagina etwas breit (1,5 cm). Ovarien etwas vergrößert. Tuben leicht hyperämisch. Harnblase o. B.

Kastriertes weibliches Tier Nr. 90. 2,360 kg schwer. Vorbehandlung mit 30 RE Prolan täglich subcutan. Am 49. Tag Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 24) (2 Stunden zuvor 250 RE Prolan intramuskulär). Am nachfolgenden Tag Tötung des Tieres.

Sektionsbefund. Darm stark anämisch. Genitale: Uterushörner stark anämisch und atrophisch, geschrumpft aussehend. Harnblase eher blaß gefärbt.

Kastriertes weibliches Kaninchen Nr. 89. 3,1 kg schwer, täglich Injektion von 30 RE Prolan subcutan. Nach 90 Tagen Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (Abb. 25) (2 Stunden zuvor 250 RE Prolan intramuskulär). Am nächsten Tag Tötung des Tieres. Anfertigung eines Farbenbildes.

Sektionsbefund. Darm anämisch, macht einen atonischen Eindruck. Starke Blähung des Dickdarmes. Genitale: Uterushörner mäßig lang, 2—2½ mm dick, atrophisch und anämisch. Harnblase anämisch.

Kastriertes weibliches Kaninchen Nr. 88. 3,1 kg schwer. Vorbehandlung wie bei Tier 89. Am 93. Tag der Behandlung Tötung. Keine Röntgenaufnahme.

Sektionsbefund. Darm mäßig durchblutet, eher blaß gefärbt, macht einen leicht atonischen Eindruck. Keine nennenswerten Blähungen. Genitale: Uterushörner atrophisch und anämisch. Vagina atrophisch und anämisch. Harnblase klein, anämisch, sehr dünnwandig.

Aus den Röntgenaufnahmen ist folgendes ersichtlich:

1. Bei den normalen Tieren tritt nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin am Enddarm keine positive Reaktion im Sinne einer Tonussteigerung ein, eher eine negative.

2. Bei den kastrierten Tieren tritt dagegen eine deutliche Tonuszunahme ein.

Eine Erklärung dafür zu geben, ist schwierig. Man könnte für die zuletzt beschriebenen Fälle entweder eine frühzeitig eintretende Unempfindlichkeit des Organismus gegen die weitere Behandlung mit Prolan, das entweder schnell ausgeschieden oder zerstört wird (s. näheres bei Präloban), annehmen oder man könnte schließen, daß durch das künstliche Klimakterium an den Kaninchen solche Zustandsänderungen hervorgerufen werden, die diese Reaktion zur Folge haben könnten, obwohl dies unseren Erfahrungen am kastrierten, nicht vorbehandelten Kaninchen widersprechen würde. Am kastrierten, nicht vorbehandelten Kaninchen tritt, wie oben erwähnt, nach intravenöser Injektion der niedrigsten, am normalen Tier noch wirksamen Dosis Orasthin keine deutliche Reaktion ein. Wir wissen ja, daß sowohl in der Hypophyse als auch in anderen inkretorischen Drüsen durch die Kastration Veränderungen hervorgerufen werden, die auch auf die Beschaffenheit des inneren Milieus (s. unten) einen ausschlaggebenden Einfluß haben. Außerdem waren, wie

aus dem Genitalbefund bei den nicht kastrierten, mit Prolan behandelten Tieren zu ersehen ist, die verabreichten Dosen Prolan nicht besonders hoch.

Bei den Darmversuchen nach *Trendelenburg* waren die Ergebnisse nicht einheitlich und somit nicht gut verwertbar.

Im akuten Versuch nach *Straub* wurde das Prolan, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, langsam intravenös injiziert.

Gleich nach der Injektion trat, einer kurzen Erregungsperiode folgend, eine Tonussenkung und eine Hemmung der Peristaltik sowohl des Dünn- als auch des Enddarmes ein. Diese Wirkung ist auch ersichtlich aus den beigelegten Kurven 10 und 11 der Abb. 26.

Abb. 26, Kurve 10. Am Dünndarm des 2,3 kg schweren, in Urethannarkose befindlichen Kaninchens erfolgt nach intravenöser Injektion von 500 RE Prolan in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung zuerst eine Erregung von ungefähr 4 Min. Dauer, der dann eine hemmende Wirkung folgt. Die peristaltischen Bewegungen verschwinden vollkommen, um nach 45—50 Min. wiederzukehren; der Darm erholt sich von der Wirkung des Prolans, das entweder zerstört oder ausgeschieden wird. Die zweite Injektion war von dem gleichen Effekt, aber von kürzerer Dauer gefolgt, die Erregung war auch nicht so stark wie bei der ersten Injektion, vielleicht als Folge einer unterschwelligen Wirkung des zuerst injizierten Prolans oder eher einer „Immunisierung" wie bei den Hypophysenhinterlappenextrakten *(Trendelenburg)*. Nachfolgende Injektion von Orasthin (10 VE i. v.) zeigt keine deutliche Wirkung. Eine Tonussenkung ist auch, wie aus der Kurve ersichtlich, feststellbar.

Prolan wirkte gleichfalls hemmend auf den anläßlich eines anderen Versuches mit Propylenglykokoll tonisierten Dünndarm.

Abb. 26, Kurve 11. Am Enddarm kam nach der ersten Injektion von 500 RE Prolan eine deutliche Wirkung im Sinne des viel Kleiner- und Häufigerwerdens der peristaltischen Bewegungen, fast von der gleichen Dauer wie am Dünndarm. Nach erfolgter Erholung zweite Injektion, die wie beim Dünndarm schwächer wirkte. Die nachfolgende Injektion von 10 VE Orasthin intravenös zeigte eine bessere Wirkung als am Dünndarm; die Kontraktionen werden häufiger, wenn auch ihre Amplitude keine Verbreiterung zeigt. Sehr geringe Tonuszunahme. Auf den durch intravenöse Injektion von Propylenglykoll tonisierten Enddarm wirkte Prolan ebenfalls hemmend, wenn auch nicht so deutlich wie beim Dünndarm.

Die prompte Wirkung auf den Darm, die nach der intravenösen Injektion von Prolan eintritt, läßt uns den Schluß ziehen, daß Prolan, teilweise wenigstens, direkt auf den Darm wirkt, wahrscheinlich über das vegetative Nervensystem. Die erste Erregung, die der intravenösen Injektion sofort folgt, kann auf Verunreinigungen des Präparates beruhen.

Schlußfolgerung. Die Vorbehandlung mit Prolan auf längere Zeit bewirkt bei normalen Kaninchen eine Tonusabnahme und Unempfindlichkeit des Enddarmes gegen Orasthin. Bei kastrierten Tieren tritt diese Zustandsänderung am Enddarm nicht ein.

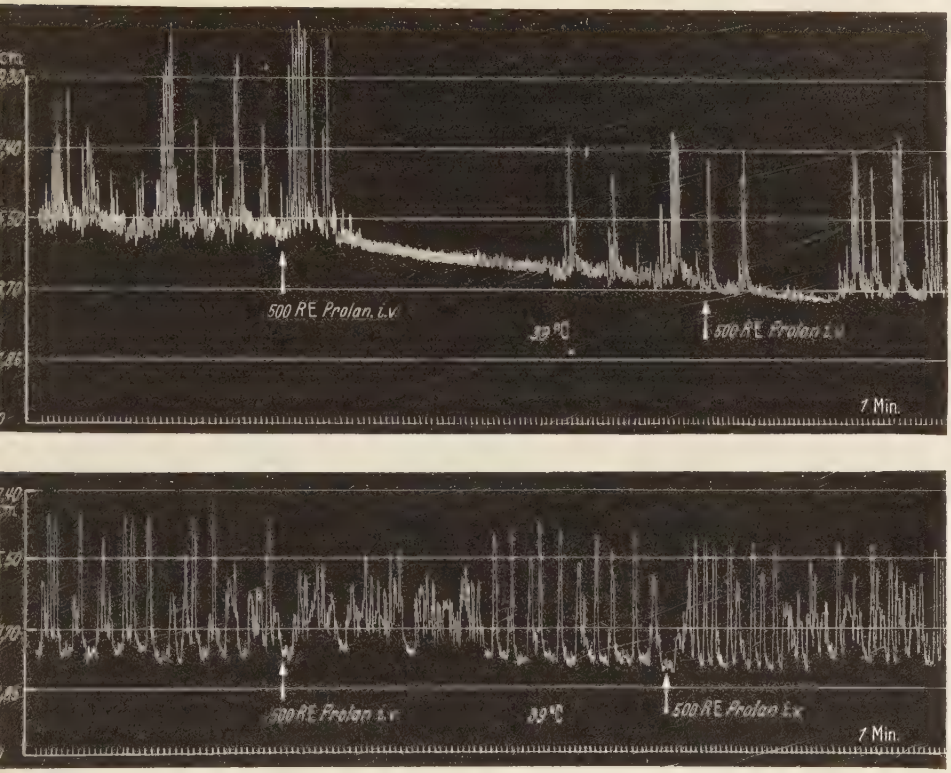


Abb. 26. Oben (Kurve 10) Kaninchendünndarm. Nach intravenöser Injektion von 500 RE Prolan in 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung Hemmung der peristaltischen Bewegungen nach anfänglicher kurzer Reizung. Zeit: 1 Intervall = 1 Min. Unten (Kurve 11) Kaninchenenddarm. Nach intravenöser Injektion von 500 RE Prolan in 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung geringe Hemmung der Peristaltik. Zeit wie Kurve 10.

Im akuten Versuch bewirkt das Prolan eine Tonussenkung am Dünndarm des Kaninchens und eine Hemmung der Peristaltik sowohl des Dünn- als auch des Dickdarmes.

Es wird eine teilweise direkte Wirkung des Prolans auf den Darm über das vegetative Nervensystem angenommen.

5. Präloban C (Hypophysenvorderlappenextrakt).

Eingangs haben wir auf die Bedeutung des Hypophysenvorderlappens für die Darmfunktion hingewiesen. Bekanntlich sezerniert der Hypophysenvorderlappen außer dem gonadotropen Hormon eine Menge anderer

Hormone. Durch diese Hormone werden die übrigen innersekretorischen Drüsen, u. a. die Keimdrüsen, die Schilddrüse, die Nebennieren usw., beeinflußt. Diese Wirkung der Vorderlappenhormone auf die übrigen inkretorischen Drüsen ist ziemlich exakt nachgewiesen worden, obwohl *Clauberg* die Produktion so vieler und so verschiedener einzelner Wirkstoffe am gleichen Ort und Stelle nicht für möglich hält, wenn er auch an die Mannigfaltigkeit der Funktion des Hypophysenvorderlappens glaubt.

Klinisch sind über die Abhängigkeit der Darmtätigkeit vom Hypophysenvorderlappen schon seit langem Beobachtungen bekannt. Bei Insuffizienz des Vorderlappens, wie bei der hypophysären Kachexie, sieht man in der Regel eine hartnäckige Obstipation auftreten, die häufig mit Schmerzen im Abdomen gepaart ist. Verschiedene Autoren führen diese Symptome, die denen der Hypothyreose gleichen, auf die mitbestehende Atrophie und Funktionsstörung der Schilddrüse, die wahrscheinlich mit der Vorderlappenfunktionsstörung zusammenhängt, zurück. In vielen Fällen gelang es auch, die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit Vorderlappenextrakten, welche vermutlich teilweise durch ihren Gehalt an thyreotropem Hormon wirken, erfolgreich zu bekämpfen, wobei auch die Darmstörungen verschwanden. Ähnliche Erfolge erzielte man allerdings bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz auch mit Cortin, gonadotropen Hormonpräparaten (die wahrscheinlich nicht rein waren) und mit Implantation von Hypophysenvorderlappensubstanz *(Bergmann, Kißling)*.

Daraus geht hervor, daß die Hypophysenvorderlappentätigkeit einen Einfluß auf die Darmfunktion hat. Experimentelle Beweise lagen allerdings bisher nicht vor.

In der Schwangerschaft tritt bekanntlich eine Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens ein. Außerdem ist die Wirkung der Keimdrüsenhormone bekannt und insbesondere des Follikelhormons auf den Hypophysenvorderlappen. Nach *Hohlweg* tritt nach Behandlung mit sehr großen Dosen Follikelhormon eine starke Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens ein, und von amerikanischen Autoren wird es wahrscheinlich gemacht, daß das Follikelhormon nicht nur einen Einfluß auf die Produktion des gonadotropen Hormons hat, sondern auch auf die des thyreotropen Hormons (*Heyl* und Mitarbeiter) usw.

Deswegen schien es uns notwendig, die Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons auf den Darm zu prüfen, wofür wir das Präloban C benützten, das einen weitgehend gereinigten und von Ballaststoffen befreiten Vorderlappenextrakt darstellt; von den in ihm enthaltenen Vorderlappenhormonen ist das laktagoge Hormon, das in einem gewissen Gegensatz zur gonadotropen Gruppe steht, größtenteils entfernt.

Die Versuchsanordnung entspricht der der vorigen Präparate:

Wir injizierten je 3 normalen und kastrierten weiblichen geschlechtsreifen Kaninchen täglich 6 RfE (Reifungseinheiten) Präloban C, und nach längerer Zeit machten wir unsere röntgenologischen Studien und Darmversuche.

Im akuten Versuch injizierten wir das Präloban C intravenös, wie beim Prolanversuch in physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Im einzelnen haben die Versuche folgendes ergeben:

Normales weibliches Kaninchen Nr. 71. 2,820 kg schwer, bekommt täglich 6 RfE Präloban C subcutan. Am 49. Tag Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin (2 Stunden zuvor 12 RfE Präloban C subcutan). Nach der Injektion des Orasthins ist am Rötgenbild eine Tonuszunahme und eine deutliche Peristaltik festzustellen. Am nächsten Tag Tötung des Tieres.

Sektionsbefund. Darm atonisch und mäßig durchblutet. Genitale: Leicht hyperämisch, Uterushörner dunkelrot bis livid verfärbt, etwas verdickt. Ovarien etwas vergrößert, zeigen zahlreiche Corpora lutea und stecknadelkopfgroße, blauschwarze Punkte (alte Blutpunkte?). Harnblase mäßig durchblutet, etwas dickwandig.

Normales weibliches Kaninchen Nr. 69. 2,620 kg schwer, bekommt täglich 6 RfE Präloban C subcutan. Am 90. Tag Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin, bei welcher eher eine negative Reaktion nach der Orasthininjektion festzustellen ist. Am nächsten Tag Tötung des Tieres und Anfertigung eines Farbenbildes.

Sektionsbefund. Darm etwas gefüllt, Mastdarm leicht gebläht, man gewinnt den Eindruck einer leichten Atonie. Sehr mäßige Durchblutung. Genitale: Uterushörner $2^1/_2$ mm dick, gut durchblutet, aber nicht so wie bei Nr. 71. Die Ovarien sind etwas vergrößert. Die Harnblase schlecht durchblutet, blaßfarbig und dünnwandig.

Normales weibliches Kaninchen Nr. 70. 2,920 kg schwer, vorbehandelt wie das Tier Nr. 69. Keine Röntgenaufnahme. Nach 93 Tagen Tötung.

Sektionsbefund. Därme gut durchblutet, etwas atonisch. Mastdarm leicht gebläht, trotzdem auffallend dickwandig. Genitale: Uterushörner geschlängelt, lang, sehr gut durchblutet von Hellrotweinfarbe, etwa 5 mm dick. Ovarien vergrößert, enthalten außer zahlreichen Follikeln und Corpora lutea mehrere stecknadelkopfgroße blauschwarze Punkte (alte Blutfollikeln?). Vagina etwas weiter als normal, enthält viel flüssigen gelblichen Inhalt, der ihr ein blasenähnliches Aussehen verleiht. Harnblase mäßig durchblutet.

Kastriertes weibliches Kaninchen Nr. 84. 2,990 kg schwer, bekommt täglich RfE Präloban C subcutan. Nach 49 Tagen Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin, aus welcher eine negative Reaktion des Enddarmes nach der Orasthininjektion ersichtlich war. Am nächsten Tag Tötung des Tieres.

Sektionsbefund. Darm stark anämisch und auffallend atonisch, insbesondere der Dickdarm (Blähungen). Genitale: Sehr anämisch und sehr atrophisch. Harnblase blaßfarbig und dünnwandig.

Kastriertes weibliches Kaninchen Nr. 86. 2,540 kg schwer, bekommt ebenfalls täglich 6 RfE Präloban C subcutan. Nach 90 Tagen Röntgenaufnahme des Enddarmes vor und nach der intravenösen Injektion von 1,8 VE Orasthin. Am Enddarm war nach der Orasthininjektion keine Reaktion festzustellen. Am nachfolgenden Tag Tötung des Tieres und Anfertigung eines Farbenbildes.

Sektionsbefund. Darm blaßfarbig, etwas gefüllt, kaum atonisch. Genitale: Uterushörner mäßig durchblutet, 2 mm dick, atrophisch aussehend. Harnblase leicht anämisch und dünnwandig.

Vergleichen wir die Sektionsbefunde mit den Röntgenbefunden, so ergibt sich ein Unterschied nur am Tier Nr. 71; bei diesem ist im Röntgenbild eine positive Reaktion nach der Orasthininjektion zu sehen. Sonst ist bei allen anderen Tieren sowohl aus den Sektionsbefunden als auch aus den Röntgenbildern eine Atonie und keine positive Reaktion nach der intravenösen Injektion von Orasthin festzustellen. Zur Erklärung dieser Tatsache, die den Ergebnissen im akuten Versuch in gewissem Sinne widerspricht, müssen wir folgendes vorausschicken: Es ist bekannt, daß bei lange andauernder Zufuhr von verschiedenen Hormonpräparaten, vor allem des thyreotropen und gonadotropen Hormons aus dem Hypophysenvorderlappen und den damit verwandten Hormonen aus der Placenta häufig eine Unempfindlichkeit des Organismus auf die weitere Zufuhr dieser Hormone eintritt. Für das thyreotrope Hormon steht fest, daß dieses nach einer gewissen Behandlungszeit keine Wirkung mehr entfalten kann. Das erinnert an die „Immunisierung" *Trendelenburg*s durch die Hypophysenhinterlappenauszüge. *Selye* und Mitarbeiter sprechen hier im Gegensatz zu *Dale* von Antistoff- oder Antihormonbildung. Denn das Blut der so behandelten Versuchstiere ist vielfach imstande, die Wirkung desselben Präparates bei anderen Versuchstieren aufzuheben. Eine auf diese Weise erzeugte Unempfindlichkeit an Kaninchen blieb 2—3 Monate nach dem Abbrechen der Behandlung bestehen *(Hertz* und *Hisaw)*. Bei Frauen wurde nach langdauernden Injektionen von Hormon aus Schwangerenurin, also arteigenem Hormon, kein Hormon im Blut gefunden (*Brandt* und *Goldhammer* u.a.). Im letzten Fall ist es allerdings möglich, daß das Hormon schnell ausgeschieden wurde. Gonadotropes Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen ist, ins Blut injiziert, bereits nach 1 Stunde nicht mehr nachweisbar (*Selye* und Mitarbeiter). In unseren Fällen muß man noch berücksichtigen, daß wir den Hypophysenvorderlappenextrakt subcutan injizierten, und es ist möglich, daß wie beim Hypophysenhinterlappenextrakt die Wirkung nach subcutaner Zufuhr im Vergleich zur intravenösen Injektion eine unbedeutende sein kann. Demnach könnte man annehmen, daß entweder das Hypophysenvorderlappenhormon schnell zur Ausscheidung kommt oder daß es wegen der bereits eingetretenen Unempfindlichkeit keine Wirkung mehr entfaltet. Man könnte eventuell ein klareres Bild der Wirkung bekommen, wenn man gleich nach der ersten Injektion mit den röntgenologischen Studien beginnt und sie in kurzen Abständen fortsetzt. Wir wissen auch, daß das gonadotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens die Bildung von Corpora lutea verursacht, deren Inkret bekanntlich einen hemmenden Einfluß auf die Darmtätigkeit entfaltet. Außerdem darf man nicht vergessen, daß der Hypophysen-

vorderlappenextrakt auf Grund seines Gehaltes an verschiedenen Hormonen im „chronischen" Versuch das eine Mal nach dieser, das andere Mal nach jener Richtung eine stärkere Reaktion entfalten kann. Die Untersuchung der einzelnen gereinigten Wirkstoffe und hauptsächlich des gonadotropen, thyreotropen und corticotropen Hormons war uns leider aus technischen Gründen nicht möglich. Deswegen betrachten wir unsere Ergebnisse bei den mit Präloban C vorbehandelten Tieren als unzureichend. Die Darmversuche nach *Trendelenburg* sind entsprechend ausgefallen, auffallend war nur die große Amplitude der peristaltischen Bewegungen der ausgeschnittenen Darmstücke.

Im akuten Versuch nach *Straub* konnte das Präloban C wie das Prolan in physiologischer Kochsalzlösung intravenös injiziert werden.

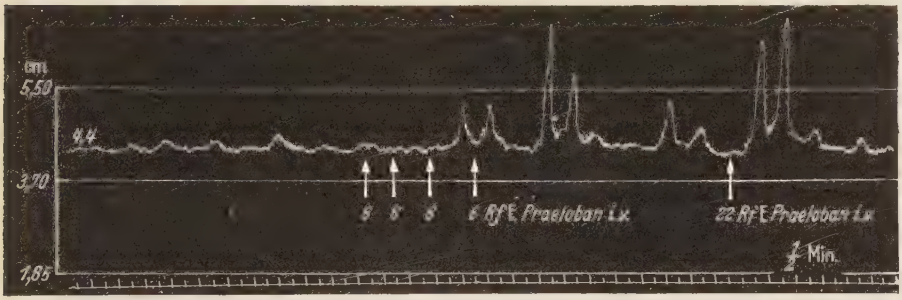


Abb. 27. Kurve 12. Kaninchendünndarm unter der Reizschwelle nach intravenöser Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakt (Präloban) treten peristaltische Kontraktionen auf. Zeit: 1 Intervall = $^1/_2$ Min.

Nach der Injektion trat sofort eine deutliche und anhaltende Tonuszunahme und eine fortschreitende und anhaltende Vermehrung der peristaltischen Bewegungen sowohl am Dünn- als auch am Enddarm ein. Die beigelegten Kurven (12, 13 und 14 zeigen diesen Effekt sehr deutlich.

Abb. 27, Kurve 12. Bei einem 2,4 kg schweren, in Urethannarkose befindlichen Kaninchen traten nach der intravenösen Injektion von 18 RfE Präloban C am unter der Reizschwelle liegenden Dünndarm einzelne peristaltische Bewegungen auf, ähnlich wie bei ganz kleinen Dosen Orasthin. Diese Reaktion wurde deutlicher nach intravenöser Injektion von 24 RfE Präloban. Der nachfolgenden intravenösen Injektion von physiologischer Kochsalzlösung folgte, wie erwartet, keine Reaktion.

Wie aus der Kurve 13 der Abb. 28 ersichtlich ist, folgt der intravenösen Injektion von 24 RfE Präloban eines in Urethannarkose befindlichen 2,18 kg schweren Kaninchens sofort eine Erregung und Tonussteigerung am Dünndarm, der nach 15 Min. eine mehr regularisierte und auffallend häufige Peristaltik folgt. Nach weiteren 35 Min.

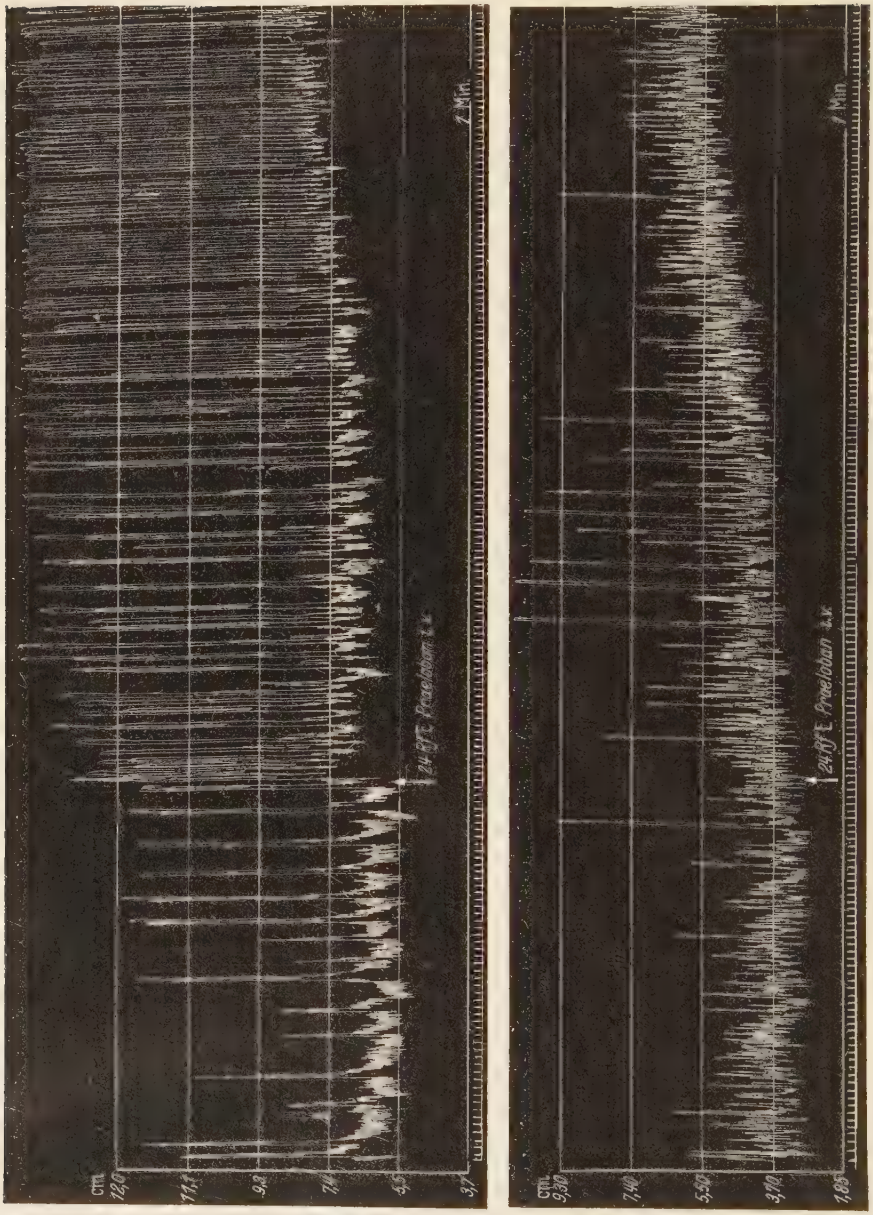


Abb. 28. Oben (Kurve 13) Kaninchendünndarm. Nach intravenöser Injektion von 24 RfE Präloban in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung prompte Tonussteigerung und stark gehäufte Peristaltik. Zeit: 1 Intervall = 1 Min. Unten (Kurve 14) Kaninchenenddarm. Nach intravenöser Injektion von 24 RfE Präloban Tonussteigerung und größere peristaltische Bewegungen. Zeit wie bei Kurve 13.

weiteres Ansteigen des Tonus und der Zahl der peristaltischen Bewegungen. Trotz Verlängerung des Versuches über $3^1/_2$ Stunden und weiterer Zugabe von 24 RfE Präloban und 10 VE Orasthin i. v. keine

Abweichung vom vorigen Zustand; der Tonus steigt weiter, es treten aber keine spastischen Kontraktionen auf.

Abb. 28, Kurve 14. Am Enddarm des gleichen Tieres: Der intravenösen Injektion von 24 RfE Präloban folgt sofort außer einer Tonussteigerung eine Vermehrung der peristaltischen Bewegungen, die nach 15 Min. deutlich wird und nach weiteren 35 Min. aufhört. Das Ansteigen des Tonus schreitet weiter fort und wird durch nochmalige Zugabe von 24 RfE Präloban kaum beeinflußt. Auf Orasthin (10 VE i. v.) reagiert der Enddarm besser als der Dünndarm; neben der fortschreitenden Tonussteigerung tritt eine sehr deutliche Zunahme der peristaltischen Bewegungen ein.

Nach den bisher herrschenden Ansichten wirkt der Hypophysenvorderlappenextrakt auf dem Wege über die Schilddrüse. Das ist allerdings nicht auszuschließen, denn zweifellos ist eine veränderte Schilddrüsentätigkeit durch die Wirkung des thyreotropen Hormons als sicher anzunehmen. Aus unseren Kurven aber ist ersichtlich, daß nach der intravenösen Injektion des Hypophysenvorderlappenextraktes eine sofortige Reaktion eintritt. Daraus muß man schließen, daß wenigstens teilweise dieser Extrakt eine direkte Wirkung auf den Darmtonus und die Darmperistaltik auf dem Wege über das vegetative Nervensystem entfaltet.

Schlußfolgerung. Unsere Ergebnisse nach lange anhaltender Zufuhr von Präloban C waren unklar. Im akuten Versuch bewirkt das Präloban C, intravenös injiziert, sowohl am Dünn- als auch am Enddarm des Kaninchens eine Zunahme des Tonus sowie eine Vermehrung der peristaltischen Bewegungen, die sehr anhaltend sind. Am Darm unter der Reizschwelle ruft Präloban C peristaltische Kontraktionen hervor.

Es wird eine teilweise direkte Wirkung des Hypophysenvorderlappenextraktes auf den Darm auf dem Wege über das vegetative Nervensystem angenommen.

Störung der Darmtätigkeit und Schwangerschaft.

Die Schwangerschaftsatonie des Darmes und hauptsächlich des Dickdarmes bewirkt außer den Beschwerden, die sie verursacht, durch das lange Zurückhalten des Darminhaltes eine Absorption giftiger Verdauungsprodukte, die auf den Körper schädigend wirken können. Sie ist aber auch vorteilhaft, denn, wie wir wissen, kann eine erhöhte Peristaltik des Dickdarmes reflektorisch Wehen auslösen, und so ist im Sinne einer Ruhigstellung des Uterus auch eine Ruhigstellung des Darmes notwendig. Dieses bewirken unter anderen Hormonen und Elektrolyten auch die Sexualhormone und hauptsächlich das Corpus luteum-Hormon und das Prolan.

Durch unsere Versuche wurde nachgewiesen, daß das Follikelhormon den Tonus der Darmmuskulatur erhöht, und daß das Corpus luteum-Hormon und das Prolan ihn erniedrigen und auf die Peristaltik hemmend wirken. Somit können für die Schwangerschaftsdarmatonie von diesen Hormonen nur das Corpus luteum-Hormon und das Prolan verantwortlich gemacht werden. Prolan wird während der ganzen Schwangerschaft gebildet und ausgeschieden. Ähnlich verhält sich auch das Corpus luteum-Hormon, welches, wie wir heute wissen, nach Sistieren der Funktion des Corpus luteum graviditatis auch in der Placenta und Nebennierenrinde, die bekanntlich während der Schwangerschaft hypertrophiert, gebildet wird *(Clauberg* und Mitarbeiter, *Tscherne)*.

Von nicht geringem Interesse sind die Tatsachen, daß das in großen Mengen während der Schwangerschaft im Harn ausgeschiedene Follikelhormon zum größten Teil in gebundener und damit in physiologisch fast unwirksamer Form vorliegt und daß im Organismus Derivate des Follikelhormons gefunden worden sind, daß bei der Beurteilung einer Hormonwirkung den Hormonproduktionsanomalien, den qualitativen und quantitativen Hormonverhältnissen, den antagonistischen Korrelationsfaktoren und außerdem dem augenblicklichen Empfindlichkeitszustande der Erfolgsorgane Achtung geschenkt werden soll *(Kovacs)*. Freilich kann die Schwangerschaftsdarmatonie, wie erwähnt, nicht von dieser Seite allein erklärt werden.

Im menschlichen Organismus arbeitet eine große Zahl verschiedener Organe, deren Funktion unter normalen Verhältnissen aufeinander so abgestimmt sind, daß ein optimaler Zustand im Gesamtorganismus erreicht wird. Die Beeinflussung oder besser gesagt Regulation der Tätigkeit der verschiedenen Organe ist zum Teil eine nervöse oder neurale, zum Teil auf dem Blutwege. Jeder Teil des Körpers steht durch den Blutkreislauf mit allen anderen in engstem Zusammenhang, so daß Wirkstoffe eines Organs, die ins Blut gelangen, bestimmte Organe in bestimmter Weise beeinflussen; es sind dies die Hormone. Wir wissen, daß ihre Wirkungen in enger Wechselbeziehung zum vegetativen Nervensystem stehen und daß ihre Einwirkung auf die Körperzellen stark unter dem Einfluß der Ionenverteilung steht. Die Wirksamkeit der Hormone ist von dem H-OH-Verhältnis abhängig *(Kraus-Zondek)*, und außerdem ist nachgewiesen worden, daß z. B. das Kalium die Gewebsacidität nach der alkalischen (Überwiegen der OH-Ionen) und das Calcium nach der sauren (Überwiegen der H-Ionen) Seite hin verändert. In der Schwangerschaft wird eine geringe Acidose angenommen, die in jeder Beziehung von größter Bedeutung ist, denn bei einer sauren Reaktion des Blutes ist z. B. die Menge des ionisierten Calciums im Blute vermehrt und umgekehrt.

Zwischen Inkreten und Elektrolyten bestehen ebenfalls gegenseitige Beziehungen; Calcium schwächt z. B. die Wirkung des Schilddrüsen-

hormons, und Kalium erregt sie usf. Andererseits ist die Abhängigkeit der vegetativen Regulation auch vom Ionenmilieu nachgewiesen worden; ohne Calcium ist ein Reizeffekt des N. sympathicus, ohne Kalium einer des N. vagus unmöglich. Daraus ergibt sich eine Mannigfaltigkeit der Wechselbeziehungen zwischen der neurogenen und der humoralen Regulation. Dem vegetativen Nervensystem obliegt die Regulierung der Ernährung und Blutversorgung der Zellen. Wir erwähnten, daß Prolan und Präloban C, intravenös injiziert, wenigstens teilweise direkt auf den Darm über das vegetative Nervensystem wirken müssen. Aber das Follikelhormon wirkt auch auf die vegetativen Zentren, und zwar bei der Hyperämisierung der Organe auf die Gefäßzentren im Sinne einer Tonusherabsetzung der peripheren Blutgefäße *(Steinach)*. Diese verstärkte Durchblutung ist eine der wichtigsten physiologischen Mechanismen, deren sich die Sexualhormone bedienen, um ihren wachstumsfördernden Aufgaben nachzukommen. Da in der Schwangerschaft, in der bekanntlich die Geschlechtshormone im Überfluß kreisen, die Ernährung und Blutversorgung verschiedener Organe eine ganz andere ist als sonst, da an alle vegetativen Funktionen andere Anforderungen gestellt werden, läßt sich leicht begreifen, daß gerade das vegetative Nervensystem in der Schwangerschaft ganz besonders große Veränderungen erfährt und leichter Störungen unterworfen ist. Es ist klar, daß Störungen in einem Regulationssystem Störungen im Gesamtorganismus hervorrufen müssen. Störungen im Hypophysenvorderlappen ziehen eine veränderte Funktion des Eierstocks, der Schilddrüse usw. nach sich und umgekehrt: eine Veränderung im Eierstock ruft Veränderungen im Hypophysenvorderlappen hervor. Wir wissen heute, daß z. B. die Follikelhormonproduktion vom Hypophysenvorderlappen aus reguliert wird, aber auch daß das Follikelhormon die Hypophysenvorderlappentätigkeit in gewisser Richtung beeinflußt. Daraus entstehen die cyclischen Erscheinungen bei der Frau, die hauptsächlich unter pathologischen Verhältnissen zu Allgemeinstörungen führen. Solche Störungen können leichter in der Schwangerschaft auftreten, da bei ihr im Organismus eine kolossale Umstellung bewirkt wird; alle Organe und insbesondere die endokrinen erfahren durch die aufzubringende Arbeit eine Mehrbelastung. Diese bewegt sich zunächst an der Grenze des Physiologischen zum Pathologischen; der Übergang zum Pathologischen ist ein fließender. Eine geringe Verschiebung des hormonalen Gleichgewichtes führt zu Störungen. In der Gravidität tritt außer Veränderungen in den kreisenden Mengen anderer Inkrete auch eine Überschwemmung des Organismus an Follikelhormon, Corpus luteum-Hormon und Prolan ein. Diese Hormone entfalten neben ihrer spezifischen Wirkung auf das Genitale auch unspezifische Einflüsse auf andere Systeme. In der Schwangerschaft kommt eine Veränderung im allgemeinen Stoffwechsel vor, und zwar eine N-Aufsparung, eine Hyperlipämie, Hyperlipoidämie und

Hypercholesterinämie. Außerdem erfährt der Fe-, Mg-, S-, P-, K- und Ca-Stoffwechsel eine Veränderung; Fe, Mg, S, P und K werden vermindert ausgeschieden, und ihr Gehalt im Blut steigt (*Nasse, Fetzer, Zangenmeister, Zaharesku* und Mitarbeiter u. a.). Der Ca-Gehalt im Blute ist am Ende der Schwangerschaft vermindert (*Seitz* u. a.). Wie wir oben erwähnten, haben diese Elektrolyte eine fundamentale Bedeutung für die neurogene Reizung, von der die Tätigkeit verschiedener Organe und in unserem Falle der glatten Muskulatur des Darmes abhängt. Freilich hängt die Verminderung oder Erhöhung des Gehaltes im Blute der verschiedenen Elektrolyte von der Tätigkeit der verschiedenen allgemein bekannten innersekretorischen Drüsen ab. Aber genau so steht es fest, daß auch die Sexualhormone auf den Gehalt der Elektrolyte im Blute einen Einfluß haben; z. B. wird durch das Follikelhormon der Calciumspiegel im Blute vermindert (*Bach, Kochmann* u. a.). Das geschieht sicherlich über andere inkretorische Drüsen. Daraus ergibt sich aber die natürliche Folge, daß die Geschlechtshormone dadurch für die neurogene Regulation auch maßgebend sind. Man muß demnach annehmen, daß sie auch auf die Funktion der glatten Muskulatur des Darmes einen Einfluß ausüben müssen. Wenn während des Zyklus Störungen der Darmtätigkeit auftreten, die mit der Sexualhormonproduktion des Ovariums usw. zusammenhängen, so muß es in größerem Maßstab für die Schwangerschaft angenommen werden, da in der Gravidität die Sexualhormone in viel größeren Mengen vorkommen.

Neben den erwähnten Ursachen für die Entstehung der Darmstörungen in der Schwangerschaft müssen noch außer konstitutionellen und psychischen Momenten sowie abnormen Stoffwechselprodukten auch die Vitamine berücksichtigt werden. Wir wissen, daß die Vitamine für den Allgemeinstoffwechsel von sehr großer Bedeutung sind, daß sie den Sexualhormonen verwandt und für deren Bildung und Wirkung bis zu einem gewissen Grad maßgebend sind und daß ihr Gehalt während der Schwangerschaft verändert ist.

Zusammenfassung.

Die Darmstörungen in der Schwangerschaft werden bedingt u. a.

1. durch die veränderte sekretorische Tätigkeit der Schilddrüse, der Nebenniere, der Bauchspeicheldrüse usw.,

2. durch Veränderung des Ionenmilieus,

3. durch Veränderung des Vitamingehaltes im Organismus,

4. durch das Auftreten von abnormen Stoffwechselprodukten im Körper,

5. durch konstitutionelle und psychische Momente,

6. wie wir nachgewiesen haben, durch die Sexualhormone (s. auch u.).

Zum Studium der Wirkung der Sexualhormone auf die Darmtätigkeit führten wir folgende Versuche aus:

a) Wir behandelten Kaninchen längere Zeit mit den Geschlechtshormonen (Östradiol, Progesteron, Prolan und Präloban C) und untersuchten nachher die Zustandsänderung am Darm am Röntgenschirm durch intravenöse Injektion der niedrigsten, am Darm des normalen Kaninchens noch wirksamen Dosis Orasthin.

b) Im akuten Versuch arbeiteten wir hauptsächlich nach der *Straub*schen Methode am Darm in situ; wir wandten diese Methode zum ersten Male an Kaninchen (mit einer Modifikation für Kaninchen) mit sehr brauchbaren Resultaten an.

c) Außerdem untersuchten wir die Wirkung der Geschlechtshormone am ausgeschnittenen Darm des Kaninchens und des Meerschweinchens nach *Trendelenburg*, ohne aber gut verwertbare Resultate zu erzielen. Diesen letzten Ergebnissen entsprachen auch die am ausgeschnittenen Harnleiter des Kaninchens und des Meerschweinchens erhaltenen.

Durch unsere Versuche ist nachgewiesen worden:

1. Orasthin erhöht den Tonus und regt die Peristaltik sowohl des Dick- als auch des Dünndarmes des Kaninchens an.

2. Das Follikelhormon (Östradiol) bewirkt, längere Zeit in hohen Dosen zugeführt, eine stärkere Tonussteigerung des Dickdarmes des Kaninchens.

Im akuten Versuch bewirkt es, in hohen Dosen intramuskulär injiziert, eine Tonuszunahme sowohl des Dick- als auch des Dünndarmes des Kaninchens; beim Dünndarm führt diese Tonuszunahme zu einem spastischen Zustand.

3. Das Corpus luteum-Hormon (Progesteron) bewirkt, über längere Zeit injiziert, eine deutliche Tonusabnahme des Dickdarmes des Kaninchens, der gegen Orasthin unempfindlich wird.

Im akuten Versuch, in hohen Dosen intramuskulär injiziert, bewirkt es am Dünndarm des Kaninchens eine Tonussenkung und eine Hemmung der Peristaltik und am Enddarm eine geringe Tonussteigerung.

4. Das Prolan bewirkt, über längere Zeit subcutan zugeführt, an normalen Kaninchen eine Tonusabnahme am Kaninchendickdarm, der gegen Orasthin unempfindlich wird; dagegen an kastrierten Kaninchen keine Wirkung.

Im akuten Versuch intravenös injiziert bewirkt das Prolan eine Tonussenkung sowohl des Dünn- als auch des Dickdarmes des Kaninchens. Hemmung der Peristaltik des Dünndarmes.

5. Die Wirkung des Hypophysenvorderlappenextraktes (Präloban C) auf die Darmtätigkeit blieb nach Zufuhr über längere Zeit unklar.

Im akuten Versuch bewirkt der Hypophysenvorderlappenextrakt intravenös injiziert eine sofortige Tonuszunahme und Vermehrung der

peristaltischen Bewegungen sowohl am Dünn- als auch am Dickdarm des Kaninchens.

6. Eine teilweise direkte Wirkung des Prolans und des Hypophysenvorderlappenextraktes auf den Darm wird angenommen.

Literatur.

Albrecht, H.: Halban-Seitz' Handbuch für Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. IV, S. 395. — *Anselmino, K. J.* u. *F. Hoffmann:* Arch. Gynäk. **143**, 310 (1930); **145**, 95, 114 (1931); **159**, 84 (1935). — *Arai:* Pflügers Arch. **193**, 359 (1932). — *A'rvay, A. v.:* Zbl. Gynäk. **1937**, 2900. — *Aschner, B.: Halban-Seitz'* Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. I, S. 676. — *Aschner:* Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes, 1918. — *Bach, E.:* Klin. Wschr. **1937 I**, 280. — *Bayliss* u. *Starling:* Zit. nach *Schneller* u. a. — *Berblinger, W., C. Clauberg* u. *E. Kraus: W. Stoeckels* Handbuch für Gynäkologie, Bd. IX. München 1936 (darin zit. *Kraus-Zondek, Siegert* u. a.). — *Bergmann, G.:* Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 123, 159. — *Bornstein:* Arch. f. exper. Path. **127**, 63 (1928). — *Brandt, R.* u. *N. Goldhammer:* Z. Immun.forsch. **88**, 79 (1936). — *Braun-Houckgeest:* Arch. f. exper. Path. **6**, 349 (1872). — *Brouha, L.:* Internat. Kongreß f. Gynäk. Amsterd. 1938. — *Brown, T. H.:* J. amer. med. Assoc. **97**, 511 (1931). — *Bühler, F.* u. *A. Rouenhoff:* Z. exper. Med. **101**, H. 2. — *Butenandt, A.:* Naturwiss. **1936**, H. 34/35. — *Cannon:* Zit. nach *Schneller.* — *Clauberg, C.:* Die weiblichen Sexualhormone. Berlin 1933. — Zbl. Gynäk. **1936**, 1457. — XXV. Tagg dtsch. gynäk. Ges. Berlin 1937. — *Clauberg* u. Mitarbeiter: Z. Geburtsh. **116**, H. 3. — *Dale:* Zit. nach *Trendelenburg:* Die Hormone, Bd. II. — *Effkemann, G.* u. *W. Borgard:* Zbl. Gynäk. **1938**. — *Engelhorn:* Zit. nach *Seitz.* — *Engle:* XXV. Tagg dtsch. gynäk. Ges. Berlin 1937. — *Fauvet, E.* u. *L. Münzer:* Klin. Wschr. **1937**. Ref. Zbl. Gynäk. **1938 I**, 285. — *Fraenkel, L.* u. *E. Fels:* Dtsch. med. Wschr. **1924 II**, 2156. — *Grützner:* Pflügers Arch. **71**, 517 (1889). — *Gutzeit, K.:* Med. Klin. **1935 I**, 901. — *Halter* u. *Simon:* Süddtsch. Ges. Gynäk. Ref. Zbl. Gynäk. **57**, 2628. — Arch. Gynäk. **157**, H. 3. Ref. Zbl. Gynäk. **58**, 2802. — *Hasselbach* u. *Gammeltoft:* Biochem. Z. **68**, 206 (1915). — *Henkels, P.:* Dtsch. tierärztl. Wschr. **1925 II**. — *Hertz* and *Hisaw:* Amer. J. Physiol. **108 I** (1934). — *Heux, Le:* Pflügers Arch. **173**, 8 (1919); **179**, 177 (1920). — *Heyl* u. Mitarbeiter: Acta brevia neerl. Physiol. **1934**, 126. — *Hirz:* Arch. f. exper. Path. **74**, 318. — *Hoffmann, Fr.:* XXV. Tagg dtsch. gynäk. Ges. Berlin 1937. — Ber. Geburtsh. **15 I** (1937). — Arch. Gynäk. **165**, 177. — *Hohlweg, W.:* Klin. Wschr. **1934 I**, 92. — *Holzbach, Kottlors* u. *Irion:* Zbl. Gynäk. **1930**. — *Jakobj:* Arch. f. exper. Path. **29**, 171 (1892). — *Janssen, S.:* Arch. f. exper. Path. **135 I** (1928). — *Junkmann, K.:* Med. Mitt. Schering **3**, H. 6. — *Kahlson, G.:* Klin. Wschr. **1933 I**, 1015. — *Kamm, Oliver, T. B. Aldrick, I. W. Grote, L. W. Rowe, E. P. Bugbee:* J. amer. chem. Soc. **50**, 573 (1928). — *Kaufmann, C.:* XXV. Tagg dtsch. gynäk. Ges. Berlin 1937. — Internat. Kongreß Gynäk. Amsterd. 1938. — *Kaufmann, M.:* Arch. f. exper. Path. **120**, 322 (1927). — *Kehrer, E.: Halban-Seitz'* Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. VI/2, S. 808 (darin zit. *Knipping, Nasse, Fetzer, Zangenmeister*); Bd. VI/2, S. 878—898. — *Kissling:* Münch. med. Wschr. **1932 I**, 655. — *Knaus, H.:* Arch. f. exper. Path. **124**, 152 (1927). — *Kochmann, M.:* Arch. f. exper. Path. **137**, 187 (1928). — *Kovacs:* XXV. Tagg dtsch. gynäk. Ges. Berlin 1937. — *Kratinoff, G.* u. *P. Kratinoff:* Z. exper. Med. **64**, 397 (1929). — *Krieger:* Die Menstruation. Berlin 1889. — *Küstner, H.:* Zbl. Gynäk. **1933**, 925. — *Lampe, W.:* Arch. f. exper. Path. **115**, 277 (1926). — *Laqueur, E.* u. Mitarbeiter: Dtsch. med. Wschr. **1926 I**, 102. — *Leimdörfer, A.:* Arch. f. exper. Path. **118**, 253 (1926). —

Linzenmeier: Zbl. Gynäk. **37**, 958. — *Linzenmeier* u. Mitarbeiter: Zbl. Gynäk. **50**, 731. — *Loewe, S.:* Klin. Wschr. **1927 I**, 390. — *Luchs, L.:* Mschr. Geburtsh. **72**, H. 5/6. Ref. Zbl. Gynäk. **50**, 2226. — *Magnus:* Pflügers Arch. **102**, 123, 349 (1904); **103**, 525 (1904). — *Malfatti, J.:* Mschr. Geburtsh. **72**, H. 1/2. Ref. Zbl. Gynäk. **50**, 1166. — *Mengert:* Ber. Gynäk. **27**, 302. — *Murray, E.* u. *E. Steinkamm:* Arch. Gynäk. **164**, H. 1. — *Neumann, J.* u. *Herrmann:* Wien. klin. Wschr. **1911 I**, 431. — *Nevinny:* Tagg bayer. gynäk. Ges. München 1937. — *Novak, J.: Halban-Seitz'* Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. V/3, S. 285—295 (darin zit. *Schickele, Maryan, Frankes* u. *Stolpers*). — *Nürnberger:* XXV. Tagg dtsch. gynäk. Ges. Berlin 1937. — *Rupp, H.* u. *V. Roth:* Arch. Gynäk. **165**, 272. — *Schifferli, E.:* Praxis **1934**, 79. — *Schmidt, A.:* Klinik der Darmkrankheiten. Wiesbaden 1913. — *Schmitz, Al.:* Urol. Z. **33**. — *Schneller, F.:* Pflügers Arch. **209**, 177 (1925). — *Schoeller, W., M. Dorn* u. *W. Hohlweg:* Klin. Wschr. **1936 II**, 1907. — *Schroeder, H.* u. *Kuhlmann:* Klin. Wschr. **1933 II**, 1961. — *Seitz, L.:* Arch. Gynäk. **137**, 410 (1929). — Verh. dtsch. Ges. Gynäk. **1913**. — *Halban-Seitz'* Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. VII/1, S. 786; Bd. VII/1, 661, 663. — *Selye* u. Mitarbeiter: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 1113 (1934). — *Serdjukow* u. Mitarbeiter: Mschr. Geburtsh. **78**, H. 4/5. Ref. Zbl. Gynäk. **52**, 1870. — *Singer, G.:* Med. Klin. **1908 I**, 658. — *Steinach, E.:* Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 899. — *Steinach, E.* u. Mitarbeiter: Klin. Wschr. **1936 I**, 899. — Wien. klin. Wschr. **1938**. — *Stoeckel, W.:* Zbl. Gynäk. **1924**, 830. — Münch. med. Wschr. **1924 I**. — *Straub, W.* u. *E. Leo:* Arch. f. exper. Path. **169**, H. 1, 18. — *Straub, W.* u. *H. Schild:* Arch. f. exper. Path. **169**, H. 1. — *Straub, W.* u. *Kr. Stefannson:* Arch. f. exper. Path. **185**, H. 4/6, 434. — *Straub, W.* u. *E. Triendl:* Arch. f. exper. Path. **175**, H. 4/6, 518. — *Straub, W.* u. *P. Viaud:* Arch. f. exper. Path. **169**, H. 1, 1. — *Trendelenburg, P.:* Arch. f. exper. Path. **81**, 55 (1917). — Die Hormone, Bd. I. 1929; Bd. II. 1934. — *Trendelenburg, P.* u. *E. Borgmann:* Biochem. Z. **106**, 239 (1920). — *Tscherne, E.:* Zbl. Gynäk. **1938**, 1112. — *Tsutsulopulos, Gg.:* Arch. Gynäk. **163**, 186. — *Uermössy* u. *Lucacssgejedin:* Arch. Kinderheilk. **89**. Ref. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 373. — *Wagner, Gg.:* Internat. Kongreß Gynäk. Amsterd. 1938. — *Wiesel, J.: Halban-Seitz'* Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. III, S. 1071. — *Winkler, H.:* Mschr. Geburtsh. **1935**, 153. — *Winter, E.:* Mschr. Geburtsh. **1930**, 347. — *Zaharescu* u. Mitarbeiter: Rev. Obstetr. (rum.) **1936**. Ref. Zbl. Gynäk. **1938**. — *Zanne:* Urol. Z. **33**. — *Zondek:* Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Wien 1935. — Ref. Zbl. Gynäk. **1938**, 286. — Amer. J. Obstetr. **1937**. Ref. Zbl. Gynäk. **1938**.